



Leopoldina  
Nationale Akademie  
der Wissenschaften



Januar 2014

## Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen

Ad-hoc-Stellungnahme  
zum „Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments  
und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und  
zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG“

Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina | [www.leopoldina.org](http://www.leopoldina.org)  
acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften | [www.acatech.de](http://www.acatech.de)  
Union der deutschen Akademien der Wissenschaften | [www.akademienunion.de](http://www.akademienunion.de)

## **Impressum**

### **Herausgeber**

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e.V. (Federführung)  
– Nationale Akademie der Wissenschaften –  
Jägerberg 1, 06108 Halle (Saale)

acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften e.V.  
Residenz München, Hofgartenstraße 2, 80539 München

Union der deutschen Akademien der Wissenschaften e.V.  
Geschwister-Scholl-Straße 2, 55131 Mainz

### **Redaktion**

Dr. Stefanie Westermann  
Dr. Anke Rüttger  
Norman Heenemann

### **Gestaltung**

unicommunication.de, Berlin

# Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen

Ad-hoc-Stellungnahme  
zum „Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments  
und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und  
zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG“

## I. Zusammenfassung

### **Ausgangslage**

Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen sind im Recht der Europäischen Union in der Richtlinie 2001/20/EG geregelt. Diese bestimmt, dass die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber den Nutzenchancen, die mit einer klinischen Prüfung verbunden sind, für den Prüfungsteilnehmer und für andere gegenwärtige und zukünftige Patienten abzuwägen sind. Eine bloße Gruppennutzenchance sei nur bei minimalem Risiko oder einer minimalen Belastung zu rechtfertigen. Minderjährige und Nichteinwilligungsfähige sind in besonderer Weise geschützt. Wesentliche Elemente sind darüber hinaus die Bewertung und das Votum einer unabhängigen Ethik-Kommission. Neben der Richtlinie ist strengeres nationales Recht ggf. anzuwenden.

### **Folgen der Richtlinie 2001/20/EG**

Die Richtlinie wurde in der Vergangenheit u. a. wegen folgender Aspekte kritisiert: Sie soll die klinische Forschung in der EU nicht ausreichend fördern und durch die fehlende Harmonisierung die Sicherheit der Teilnehmer an klinischen Studien gefährden. Ein weiterer Kritikpunkt betrifft den Bürokratisierungsgrad, der die Beantragung und Durchführung nichtkommerzieller klinischer (Langzeit-) Studien zur kontinuierlichen Verbesserung der Arzneimittelbehandlung und der Therapiesicherheit schwerwiegender Erkrankungen wie z. B. Krebserkrankungen – insbesondere bei Kindern – erschwert.

### **Änderungen durch eine neue EU-Verordnung**

Es ist nachdrücklich zu begrüßen, dass mit dem Vorschlag für eine neue Verordnung

über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln das Verfahren harmonisiert, verkürzt, vereinfacht und kostengünstiger gestaltet werden soll. Darüber hinaus sollen klinische Prüfungen zur Behandlung besonders vulnerabler Kranker erleichtert bzw. überhaupt ermöglicht werden. Mit Blick auf eine EU-weite Harmonisierung soll die neue Verordnung nationalem Recht unmittelbar vorgehen. Auch dies ist ausdrücklich zu befürworten.

### **Problematische Folgen des Entwurfs einer neuen Verordnung**

So begrüßenswert die Intention ist, der unverändert umgesetzte Vorschlag würde auch einzelne ethisch schwer zu rechtfertigende Folgen haben: (1) Der Schutz Minderjähriger und nicht einwilligungsfähiger Erwachsener könnte im Vergleich zum geltenden Recht eingeschränkt werden, da weitergehende nationale Schutzvorschriften, etwa die des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG), unwirksam werden könnten. (2) Die Einbindung einer unabhängigen und umfassenden Ethik-Beurteilung könnte entfallen. (3) Bei länderübergreifenden Studien könnte auf einen berichterstattenden Mitgliedstaat mit niedrigeren Standards ausgewichen werden. (4) Bei der Bewertung der Vertretbarkeit würden die nicht berichterstattenden Mitgliedstaaten von der ethischen Schlussbewertung der klinischen Prüfung nahezu vollständig ausgeschlossen.

Bundestag, Bundesrat und der zuständige Ausschuss des EU-Parlaments haben zu dieser Verordnung kritisch Stellung genommen. Vor diesem Hintergrund nimmt die vorliegende Ad-hoc-Stellungnahme zentrale dort formulierte Kritik-

punkte auf, spricht weitere wesentliche kritische Punkte an und formuliert Empfehlungen, insbesondere auf den Feldern (A) Probandenschutz, (B) EU-weite Harmonisierung, (C) Rolle der Ethik-Kommission sowie (D) Abstimmungsverfahren zwischen den EU-Staaten.

### **Zusammenfassende Empfehlungen**

- Klinische Studien für besonders vulnerable Kranke sind zu begrüßen, denn auch diese Patienten haben einen Anspruch auf eine evidenzbasierte Behandlung. Autonomie, Wohlergehen und Eigennutzenchance besonders vulnerabler Prüfungsteilnehmer bedürfen jedoch eines strengeren Schutzes.
- Sofern eine minderjährige oder eine einwilligungsunfähige erwachsene Person in der Lage ist, die Aufklärung zu beurteilen und sie mit der Teilnahme an einer klinischen Prüfung nicht einverstanden ist, muss sie von der klinischen Prüfung ausgeschlossen werden.
- Dauerhaft nicht einwilligungsfähige Erwachsene dürfen ohne vorherige Einwilligung nach Aufklärung des gesetzlichen Vertreters ausnahmslos nicht in eine Studie eingeschlossen werden.
- Klinische Studien für Notfallsituationen sind notwendig. In der Notfallsituation muss jedoch die Einwilligung zur Studienteilnahme vorliegen oder es muss von der mutmaßlichen Einwilligung des Betroffenen bzw. seines gesetzlichen Vertreters ausgegangen werden können.
- Klinische Prüfungen mit kleinen Fallzahlen für Patienten mit seltenen Erkrankungen oder für multimorbide Kranke sollten erleichtert werden.
- Es wird empfohlen, die strengen Voraussetzungen der Forschung am Menschen in der Verordnung selbst zu formulieren, um EU-weit ein einheitlich hohes Schutzniveau zu erreichen.
- In jedem beteiligten Mitgliedstaat muss eine eigenständige, unabhängige, zertifizierte und gesetzlich geregelte Ethik-Kommission umfassend beteiligt werden.
- Zulassungsbehörden und Ethik-Kommissionen sollte ausreichend Zeit für eine sorgfältige Prüfung und Bewertung der Studie gegeben werden.
- Schriftliche Aufklärung und Einholung der Zustimmung zur Studienteilnahme sollten der zuständigen Ethik-Kommission ausnahmslos in der jeweiligen Landes- bzw. Regionalsprache vorgelegt werden.
- Alle betroffenen Mitgliedstaaten benötigen ein umfassenderes Mitspracherecht bei der abschließenden ethischen und wissenschaftlichen Bewertung der Studie.

## II. Definitionen<sup>1</sup>

### **Eigennutzenchance**

Für den an einer klinischen Prüfung teilnehmenden Patienten bzw. Probanden ergeben sich potenziell positive Effekte, wie die Linderung seines Leidens oder die Wiederherstellung seiner Gesundheit.

### **Gruppennutzenchance**

Hierbei profitiert potenziell die Gruppe von Menschen mit demselben Leiden/derselben Krankheit/demselben Alter wie der an der Prüfung Teilnehmende.

### **Fremdnutzenchance**

Die klinische Prüfung führt zu einem potenziellen Nutzen für Dritte, insbesondere für Personen außerhalb der Gruppe der Menschen mit demselben Leiden/derselben Krankheit/demselben Alter wie der an der Prüfung Teilnehmende. Hiermit kann beispielsweise aber auch ein potenzieller Nutzen für die Wissenschaft gemeint sein.

---

<sup>1</sup> Mangels einheitlich verbindlicher Definitionen wird im Folgenden beschrieben, wie die Begriffe im Rahmen dieser Stellungnahme verstanden werden sollen. Diese lehnen sich dabei an die Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien der DFG an, vereinfachen sie aber.

# Inhaltsverzeichnis

I.	Zusammenfassung.....	2
II.	Definitionen.....	4
III.	Zum Hintergrund .....	8
IV.	Stellungnahme (Kurzfassung).....	11
1	Ausgangslage – Kernaspekte .....	11
2	Vorschlag der EU-Kommission – Kernpunkte .....	12
2.1	Probandenschutz (A) .....	12
2.1.1	Herabgesetzter Schutz besonders vulnerabler Prüfungsteilnehmer.....	12
2.1.2	Gruppen- und Fremdnützigkeitschance der Forschung an vulnerablen Patienten.....	13
2.1.3	Fehlen gesetzlicher Festlegungen zur Aufklärung .....	13
2.1.4	Ausführungen zur Einwilligung .....	13
2.1.5	Nicht zugelassenes Prüfpräparat .....	14
2.2	EU-weite Harmonisierung des Probandenschutzes (B) .....	14
2.3	Rolle der Ethik-Kommission (C).....	14
2.3.1	Abkehr vom Trennungsprinzip zwischen Arzneimittelbehörde und Ethik-Kommission .....	14
2.3.2	Fristenregelung und stillschweigende Genehmigung .....	14
2.3.3	Landessprache .....	15
2.3.4	Zweiteilung des Bewertungsberichtes .....	15
2.4	Abstimmungsverfahren zwischen den EU-Staaten (D) .....	15
2.4.1	Kritikpunkte zur Aufgabenteilung .....	15
2.4.2	Kritikpunkte zum Abstimmungsverfahren .....	15
2.5	Sonstiges (E).....	15
2.5.1	Sicherstellung der Finanzierung.....	15
2.5.2	Problematik länderübergreifender Studien .....	16
2.5.3	Sachlich unzutreffende Formulierungen.....	16
2.5.4	Fehlende Unterscheidung zwischen gesundem Studienteilnehmer und Patient .....	16
2.5.5	Vertreterregelung zur EU-Ansässigkeit des Sponsors .....	16
2.5.6	Einschränkung der Rechtsweggarantie .....	16
2.5.7	Problembehaftete Empfehlungen im EU-Bericht.....	16
3	Empfehlungen – Kernaussagen .....	17
3.1	Probandenschutz (A) .....	17
3.1.1	Schutz besonders vulnerabler Prüfungsteilnehmer.....	17
3.1.2	Gruppen- und Fremdnützigkeitschance der Forschung an vulnerablen Patienten.....	17

3.1.3	Gesetzliche Festlegungen zur Aufklärung .....	18
3.1.4	Regelungen zur Einwilligung .....	18
3.1.5	Nicht zugelassenes Prüfpräparat .....	19
3.2	EU-weite Harmonisierung des Probandenschutzes (B) .....	19
3.3	Rolle der Ethik-Kommission (C).....	19
3.4	Abstimmungsverfahren zwischen den EU-Staaten (D) .....	19
3.5	Sonstiges (E).....	20
3.5.1	Sicherstellung der Finanzierung.....	20
3.5.2	Klärung der Problematik länderübergreifender Studien .....	20
3.5.3	Verwendung sachlich zutreffender Formulierungen .....	20

## V. Stellungnahme (Langfassung)..... 21

1	Ausgangslage.....	21
2	Vorschlag der EU-Kommission .....	23
2.1	Probandenschutz (A) .....	23
2.1.1	Herabgesetzter Schutz besonders vulnerabler Prüfungsteilnehmer.....	23
2.1.2	Gruppen- und Fremdnützigkeitschance der Forschung an vulnerablen Patienten.....	26
2.1.3	Fehlen gesetzlicher Festlegungen zur Aufklärung .....	27
2.1.4	Ausführungen zur Einwilligung .....	27
2.1.5	Nicht zugelassenes Prüfpräparat .....	28
2.2	EU-weite Harmonisierung des Probandenschutzes (B) .....	28
2.3	Rolle der Ethik-Kommission (C).....	29
2.3.1	Abkehr vom Trennungsprinzip zwischen Arzneimittelbehörde und Ethik-Kommission .....	29
2.3.2	Fristenregelung und stillschweigende Genehmigung .....	30
2.3.3	Landessprache .....	31
2.3.4	Zweiteilung des Bewertungsberichtes.....	31
2.4	Abstimmungsverfahren zwischen den EU-Staaten (D) .....	31
2.4.1	Kritikpunkte bei der Aufgabenteilung .....	32
2.4.2	Kritikpunkte beim Abstimmungsverfahren.....	32
2.5	Sonstiges (E).....	33
2.5.1	Sicherstellung der Finanzierung.....	33
2.5.2	Problematik länderübergreifender Studien .....	33
2.5.3	Sachlich unzutreffende Formulierungen.....	33
2.5.4	Fehlende Unterscheidung zwischen gesundem Studienteilnehmer und Patient .....	33
2.5.5	Vertreterregelung zur EU-Ansässigkeit des Sponsors .....	33
2.5.6	Einschränkung der Rechtsweggarantie .....	34
2.5.7	Problembehaftete Empfehlungen im EU-Bericht.....	34

3	Empfehlungen (Langfassung) .....	35
3.1	Probandenschutz (A) .....	35
3.1.1	Schutz besonders vulnerabler Prüfungsteilnehmer .....	35
3.1.2	Gruppen- und fremdnützige Forschung .....	37
3.1.3	Gesetzliche Festlegungen zur Aufklärung .....	38
3.1.4	Regelungen zur Einwilligung .....	38
3.1.5	Nicht zugelassenes Präparat .....	39
3.2	EU-weite Harmonisierung des Probandenschutzes (B) .....	39
3.3	Rolle der Ethik-Kommission (C) .....	40
3.3.1	Eigenständigkeit und Unabhängigkeit .....	40
3.3.2	Zertifizierung für EU-weit hohe Standards .....	41
3.3.3	Landessprache .....	42
3.3.4	Anpassungen zur Zweiteilung des Bewertungsberichtes .....	42
3.4	Abstimmungsverfahren zwischen den EU-Staaten (D) .....	43
3.4.1	Mitspracherecht aller beteiligten Staaten .....	43
3.4.2	Anpassungen im Abstimmungsverfahren .....	43
3.5	Sonstiges (E) .....	44
3.5.1	Sicherstellung der Finanzierung .....	44
3.5.2	Klärung der Problematik länderübergreifender Studien .....	44
3.5.3	Verwendung sachlich zutreffender Formulierungen .....	44
3.5.4	Unterscheidung zwischen gesunden Studienteilnehmern und Patienten .....	44
3.5.5	Notwendigkeit des EU-Sitzes des Sponsors .....	44
3.5.6	Keine Einschränkung der Rechtsweggarantie .....	44
3.5.7	Berücksichtigung von Problemfeldern im EU-Bericht .....	45
VI.	Methodik .....	46
1	Mitwirkende in der Arbeitsgruppe .....	46
2	Gutachter .....	46
3	Vorgehensweise .....	47
VII.	Abkürzungsverzeichnis .....	47
VIII.	Danksagung .....	48

### III. Zum Hintergrund

Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen sind auf EU-Ebene derzeit in einer Richtlinie (RL 2001/20/EG<sup>2</sup>) geregelt. Diese Richtlinie hat folgende Konsequenzen:

Sie erlaubt in den einzelnen EU-Mitgliedstaaten unterschiedliche Umsetzungen. Ihre Einführung hat die Ansprüche an die Durchführung klinischer Studien geändert, was teilweise einen erheblich erhöhten personellen, finanziellen und zeitlichen Aufwand nach sich zog. Der Aufwand für multinationale Studien innerhalb der EU hat aufgrund der unterschiedlichen regulatorischen Anforderungen in den einzelnen Mitgliedsländern noch weiter zugenommen.<sup>3</sup>

Die Arzneimittelforschung mit bereits geprüften und zugelassenen Medikamenten wurde Studien mit neuen, noch nicht zugelassenen Arzneimitteln gleichgestellt<sup>4</sup>, insofern also den gleichen aufwendigen regulatorischen Bedingungen unterworfen und damit erschwert. Dies betrifft insbesondere industrieunabhängige, akademische Arzneimittelstudien.

Ebenso verursachte die geforderte Abstimmung mit verschiedenen Ethik-Kommissionen bei multizentrischen Arzneimittelstudien nach Auffassung von Klinikern einen erhöhten Aufwand. Nach der umfassenden Beurteilung durch eine erste Ethik-Kommission nehmen nachfolgende Ethik-Kommissionen trotz fehlender Rechtsgrundlage<sup>5</sup> zum Teil erneut eine umfangreiche Bewertung vor. Dieses Vorgehen kann neben vermehrtem Aufwand zu unterschiedlichen und sogar zu sich widersprechenden ethischen Beurteilungen führen.

Es ist daher ausdrücklich zu unterstützen, dass der gegenwärtig vorliegende Verordnungsentwurf (VO-Entwurf) das Ziel hat, die Bedingungen der klinischen Forschung in Europa nachhaltig zu verbessern. Insbesondere sollen industrieunabhängige, wissenschaftsinitiierte Prüfungen gefördert werden.<sup>6</sup>

Besonders begrüßenswert ist die geplante Regulierung durch eine EU-weit verbindliche europäische Verordnung anstelle der bisherigen Richtlinie. Dadurch kann – im Gegensatz zu einer Richtlinie – einheitliches Recht im EU-Raum geschaf-

2 Richtlinie 2001/20/EG (ABl 2001, Nr. L 121/34) vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln.

3 Trotzdem hat die Zahl der klinischen AMG-Prüfungen in dem genannten Zeitraum in Deutschland nicht abgenommen (Quelle: BfArM). Es kann übersehen werden, dass es eine qualitative Änderung von AMG-Studien gegeben hat. So werden phasenübergreifende Studien (Phase 1/2) als eine klinische Prüfung durchgeführt bzw. Kurzzeit- und Langzeitstudien ebenfalls als *eine* Studie konzipiert. Auch der reine Verweis auf eine Kostensteigerung ist wenig aussagekräftig; es sollte vielmehr um eine Betrachtung der Kosten-Nutzen-Relation gehen.

4 Gilt im Grundsatz: Die Richtlinie gilt jedoch nicht für nichtinterventionelle Prüfungen (Art. 1 Abs. 1 S. 2 der Richtlinie), sodass Anwendungsbeobachtungen zugelassener Arzneimittel von den regulatorischen Anforderungen der Richtlinie freigestellt bleiben.

5 In Deutschland gibt es seit der 12. AMG-Novelle 2004 eine federführende Ethik-Kommission (ff. EK), das ist diejenige EK, die für den Leiter der klinischen Prüfung rechtlich zuständig ist. Nur diese ff. EK bewertet den Prüfplan und die IC-Unterlagen. Es gibt seit 2004 keine Rechtsgrundlage, dass eine beteiligte EK dem Sponsor Fragen, Kommentare oder Bewertungen zum Prüfplan und den Aufklärungs- und Zustimmungunterlagen zustellt. Darüber hinaus darf die ff. EK nur noch einmal Fragen bzw. zusätzliche Auskünfte einholen, und es wurden maximale Zeitfristen für die Bewertung vorgeben (30 Kalendertage monozentrisch, 60 Kalendertage multizentrisch). Trotzdem ist in Deutschland offenbar nicht sichergestellt, dass der Antragsteller nur noch ein Votum erhält.

6 Vgl. VO-Entwurf Begründung 3.3. Zusammenspiel mit „wissenschaftlicher Beratung“.

fen werden. Als Folge dieser EU-weiten Harmonisierung können mögliche Sicherheitsgefährdungen durch unterschiedliche nationale Regelungen ausgeschlossen und einheitliche ethische Standards eingeführt werden.

Der VO-Entwurf vertritt ein ethisches Grundkonzept zum Schutz Erwachsener: Für einwilligungsfähige erwachsene Studienteilnehmer soll gelten, dass der erwartete Gesamtnutzen (der sich aus dem Individualnutzen des Teilnehmers und dem Nutzen für die öffentliche Gesundheit/Heilkunde ergibt) höher wiegt als die erwarteten Risiken.<sup>7</sup>

Einige der von Ausschüssen des Europäischen Parlaments (EP-Ausschüssen) empfohlenen Änderungen der Verordnung stellen hingegen allein das Wohlergehen des Einzelnen in den Vordergrund.<sup>8,9</sup> Anders als im VO-Entwurf formuliert, soll nach Auffassung der Europäischen Parlaments-Ausschüsse on the Environment, Public Health and Food Safety und on Civil Liberties, Justice and Home Affairs der Vorteil für den Patienten den Nutzen für Wissenschaft und Gesellschaft überwiegen.<sup>10</sup>

Weiterhin möchte der VO-Entwurf klinische Studien und damit die Entwicklung neuer Arzneimittel sowie die Verbesserung bestehender Arzneimitteltherapien für alle Patientengruppen nachhaltig fördern. Besonders sind hierbei die Möglich-

keiten zur Verbesserung der Behandlung von Kindern, von dauerhaft nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen sowie von Patienten in Notfallsituationen zu begrüßen, da es bisher aufgrund fehlender Studien für viele Erkrankungen dieser Patientengruppen zu wenig gesichertes Wissen gibt. Dazu sollte die Verordnung allerdings ein höheres Schutzniveau für diese besonders vulnerablen Patientengruppen festlegen.

Die neue Verordnung in Verbindung mit einem Teil der Änderungsvorschläge von Ausschüssen des Europäischen Parlaments sowie von weiteren Institutionen<sup>11</sup> erscheint insgesamt auch sehr gut geeignet, das gesamte Verfahren der Genehmigung klinischer Studien zu verkürzen, zu vereinfachen und kostengünstiger zu gestalten. Dazu soll ein neues Genehmigungsverfahren beitragen. Dieses umfasst die Einführung eines für die gesamte EU einheitlichen Antragsdossiers und die einmalige elektronische Einreichung dieses Dossiers im sogenannten EU-Portal<sup>12</sup> sowie die Festlegung von Fristen, innerhalb derer die zulassenden Behörden über den Antrag befinden müssen. Für akademische Netze soll das Konzept des „Co-Sponsorings“<sup>13</sup> eingeführt werden. Änderungsvorschläge von Ausschüssen des Europäischen Parlaments empfehlen darüber hinaus die Freistellung akademischer Sponsoren von den Gebühren.<sup>14</sup>

7 Dies dürfte allerdings der Deklaration von Helsinki u. a. in den Punkten 6 und 21 widersprechen.

8 „In accordance with the Declaration of Helsinki, ‘well-being’ applies throughout the text whenever the safety and rights of the subjects are mentioned”: recital 1, recital 66, Art 49(2) (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 1, Recital 1).

9 „Ensuring first and foremost the safety and well-being of all subjects“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 7, Recital 8).

10 „The interest of the patient shall always prevail over those of science and society“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 181, Article 31 – paragraph 1 – point h a (new)). „The interest of the patient shall always prevail over those of science and society“ (Opinion of the Committee on Civil Liberties, Justice and Home Affairs, Amendment 5, Article 31 – paragraph 1 – point h a (new)).

11 Vgl. Erläuterungen zu kritischen Darlegungen des Arbeitskreises der Medizinischen Ethik-Kommissionen Deutschlands und der Bundesärztekammer der Bundesrepublik Deutschland, zum fraktionsübergreifenden Beschluss des Deutschen Bundestages, zum vergleichbaren Beschluss des Deutschen Bundesrates sowie zum Bericht des Ausschusses für Umweltfragen, öffentliche Gesundheit und Lebensmittelsicherheit des Europäischen Parlaments (siehe auch Langfassung der Stellungnahme).

12 Dabei sollte darauf geachtet werden, dass dieses Portal benutzerfreundlich ist und den Anforderungen der Nutzer gerecht wird.

13 Vgl. Begründung unter 3.8. des VO-Entwurfs.

14 „Measures should be put in place by Member States to make appropriate exemptions from fees (application fees, inspection fees etc ...) for trials conducted by academic sponsors“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 19, Recital 10 b (new)). „Inspections fees, if any, shall be waived for non-commercial sponsors.“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 237, Article 75 – paragraph 3 a (new)).

Sehr hilfreich dürfte auch die das Risiko widerspiegelnde eindeutige Differenzierung zwischen den Studientypen „klinische Prüfungen“, „minimalinterventionelle klinische Prüfungen“ und „nichtinterventionelle Studien“ sein, auch wenn Änderungsvorschläge aus den Reihen des Europäischen Parlaments dazu eine unspezifische und damit weniger eindeutige Einteilung des Risikoniveaus statt am Studientyp der Intervention empfehlen.<sup>15</sup>

„Klinische Prüfungen“ werden nach dem Verordnungsentwurf mit nicht zugelassenen Arzneimitteln vorgenommen, während „minimalinterventionelle klinische Prüfungen“ und „nichtinterventionelle Studien“ mit bereits zugelassenen Medikamenten durchgeführt werden. Für minimalinterventionelle klinische Prüfungen sieht die Verordnung erfreulicherweise eine weitere Straffung der administrativen Prozeduren sowie eine noch weitergehende zeitliche Verkürzung der Bewertung und Genehmigung der Studien vor. Die einzureichenden Unterlagen für Studien mit einem zugelassenen

Prüfpräparat sollen außerdem vereinfacht werden.<sup>16</sup> Nichtinterventionelle Studien werden von der Verordnung definiert, aber explizit nicht weitergehend geregelt.

Um weitere organisatorische Erleichterungen zu ermöglichen, sollen nach dem VO-Entwurf entsprechend ausgebildete Fachkräfte die Aufklärung von Patienten übernehmen dürfen. Wichtig ist auch die vorgesehene EU-weite Kostenfreiheit von Prüfmedikamenten für die Patienten.<sup>17</sup> Schließlich dürfen nach dem VO-Entwurf Personen, die einen solchen Antrag bewerten, keine Interessenkonflikte haben.<sup>18</sup>

Zusammenfassend begrüßt und unterstützt die vorliegende Stellungnahme die Intentionen des Verordnungsgebers ausdrücklich. Allerdings sollte die Verordnung vor der Verabschiedung in wichtigen Punkten durch den Verordnungsgeber angepasst und verbessert werden. Für derartige Verbesserungen spricht die vorliegende Ad-hoc-Stellungnahme Empfehlungen<sup>19</sup> aus. Zusammengefasst betreffen die zu empfehlenden Verbesserungen vor allem (A) den Probandenschutz, (B) die EU-weite Harmonisierung der Schutzbestimmungen, (C) die Rolle der Ethik-Kommissionen sowie (D) das Abstimmungsverfahren zwischen den EU-Staaten.

15 „Given that low-intervention-risk clinical trials have only a very limited and temporary adverse effect – if any – on the subject’s health, (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 9, Recital 9)“ ... „It is preferable to define the second category of research in terms of the level of risk to the subject rather than the type of intervention.“ This is in line with the main aim of the proposal for a regulation, namely to develop a risk-based approach. The provisions of the regulation should also be brought into line with those of the Oviedo Convention, ratified by a number of EU Member States, Article 17 of which establishes the concept of ‘minimal risk’ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 58, Article 2 – paragraph 2 – point 3 – introductory part). ‘minimal-risk clinical trials’ (Opinion of the Committee on the Internal Market and Consumer Protection, Amendment 3, Recital 9) poses only a low risk (Opinion of the Committee on the Internal Market and Consumer Protection, Amendment 6, Recital 11) (The amendment seeking to replace the term ‘low-intervention clinical trial’ by the term ‘minimal-risk clinical trial’ applies to the whole text. If it is adopted, changes will have to be made throughout.) It would be better to define the second category of research by the level of risk incurred by the subject rather than the type of intervention. This reflects the main objective of the draft regulation, which is to establish a risk-based approach. Furthermore, the regulation should be brought into line with the provisions of the Oviedo Convention. Article 17 of that convention, which has been ratified by several Member States, contains a definition of the term ‘minimal risk’ (Opinion of the Committee on the Internal Market and Consumer Protection, Amendment 29, Article 2 – paragraph 2 – point 3 – introductory part).

16 Vgl. VO-Entwurf Begründung 3.12. Vereinfachung wesentlicher Bestimmungen über klinische Prüfungen mit bereits zugelassenen Arzneimitteln und minimalinterventionelle klinische Prüfungen; VO-Entwurf Anhang I, 7.1.2. Vereinfachte Unterlagen zum Prüfpräparat durch Verweis auf andere Unterlagen.

17 Dies ist in Deutschland bereits geltendes Recht.

18 Art. 9 (1) VO-Entwurf: „[...] dass die Personen, die den Antrag validieren und bewerten, keine Interessenkonflikte haben, unabhängig vom Sponsor, der Einrichtung, an der die Prüfung durchgeführt wird, und den daran beteiligten Prüfern sowie frei von jeder anderen unzulässigen Beeinflussung sind.“ Allerdings wird nicht diskutiert, wie eine Arzneimittelbehörde, die mit der Zulassung betraut war oder später die Durchführung einer Unbedenklichkeitsprüfung oder Wirksamkeitsprüfung (s. § 28 Abs. 3a Nr. 6 AMG) angeordnet hat, dieselbe Studie dann unabhängig validieren und bewerten kann.

19 Die Kernaussagen der Empfehlungen finden sich in der Zusammenfassung, die ausführlichen Empfehlungen in der Langfassung dieser Stellungnahme.

## IV. Stellungnahme (Kurzfassung)

*Vorbemerkung: Die Kurzfassung der Ad-hoc-Stellungnahme fokussiert bewusst auf die Kernaspekte und -aussagen zur behandelten Problematik. Die vollständige Abhandlung – mit Quellen und umfangreichen Begründungen – findet sich in der Langfassung der Stellungnahme (Kapitel V).*

### 1 Ausgangslage – Kernaspekte

Im Gegensatz zur geplanten EU-Verordnung beruhen die gegenwärtigen EU-Regelungen zur Durchführung klinischer Arzneimittelstudien lediglich auf einer EU-Richtlinie. Das in dieser Richtlinie 2001/20/EG festgelegte Prinzip sieht vor, dass im Rahmen einer klinischen Prüfung „die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für den Prüfungsteilnehmer und für andere gegenwärtige und zukünftige Patienten“ abzuwägen sind. Minderjährige und nicht einwilligungsfähige Erwachsene sind in besonderer Weise zu schützen. Als wesentliche Elemente sind darüber hinaus die Bewertung und das Votum einer unabhängigen Ethik-Kommission unabdingbare Voraussetzungen für die Durchführung einer klinischen Arzneimittelprüfung.

Um Rechte, Wohl und Sicherheit der Probanden zu schützen, hatte die Richtlinie seinerzeit u. a. die Genehmigungsvoraussetzungen für die Durchführung klinischer Studien geändert. Da diese Richtlinie in den einzelnen EU-Mitgliedstaaten jedoch nicht einheitlich umgesetzt wurde, können sich durch national unterschiedliche Prüfvorschriften Sicherheitsgefährdungen für Teilnehmer an klinischen Arzneimittelprüfungen ergeben.

Darüber hinaus wird kritisiert, dass sowohl durch die geänderten Genehmigungsvoraussetzungen als auch durch die unterschiedlichen Regelungen in den Mitgliedsländern der Aufwand für einen Teil der klinischen Prüfungen intensiver geworden sei.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die Richtlinie 2001/20/EG die Arzneimittelforschung mit zugelassenen Medikamenten den gleichen aufwendigen regulatorischen Bedingungen unterwirft wie Arzneimittelzulassungsstudien mit nicht zugelassenen Arzneimitteln. Durch diese administrative Gleichstellung hat die Richtlinie 2001/20/EG die Möglichkeiten der Durchführung klinischer Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln erschwert.

Kritisiert wird zudem das Verfahren der Abstimmung mit verschiedenen Ethik-Kommissionen bei multizentrischen Arzneimittelstudien.

Schließlich sollten die Förderung der Entwicklung neuer Arzneimittel sowie die Verbesserung bestehender Arzneimitteltherapien auch für seltene Erkrankungen<sup>20</sup>, Mehrfacherkrankungen und Demenzerkrankungen gelten. Änderungsvorschläge zum Verordnungsentwurf von Ausschüssen des Europäischen Parlaments nehmen daher zu Recht die Besonderheiten von seltenen Erkrankungen und von Mehrfacherkrankungen mit jeweils sehr geringen Fallzahlen der homogenen Patientengruppen<sup>21</sup> oder auch etwa von Demenzer-

<sup>20</sup> „Clinical trial applications shall be prioritised by Member States to improve, where possible, the defined timelines when the clinical trial is related to a condition that is a rare or ultra-rare disease, as defined in the third indent of point (a)(i) of Article 6(1), and, as such, is subject to significant administrative burdens due to the extremely small patient populations“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 127, Article 11a (new)).

<sup>21</sup> Die niedrigen Fallzahlen können das Evidenzniveau erheblich senken, was ohne eine Spezialregelung zur Ablehnung der Prüfung führen kann.

krankungen<sup>22</sup> mit weniger trennscharf zu messenden Wirksamkeitsparametern in den Blick, um auch für diese Betroffenen klinische Prüfungen möglich zu machen.

## 2 Vorschlag der EU-Kommission – Kernpunkte

So begrüßenswert der Vorschlag und seine Intentionen sind, die unveränderte Umsetzung hätte auch unerwünschte Folgen, insbesondere in Form einer deutlichen Lockerung des Schutzniveaus von Patienten. Dies spiegelt sich auch in Änderungsempfehlungen z. B. von Ausschüssen des Europäischen Parlaments<sup>23</sup> wider.

Die vorliegende Ad-hoc-Stellungnahme setzt sich mit dem Vorschlag der EU-Kommission insbesondere auf den Feldern (A) Probandenschutz, (B) EU-weite Harmonisierung, (C) Rolle der Ethik-Kommission sowie (D) Abstimmungsverfahren zwischen den EU-Staaten kritisch auseinander und formuliert im Anschluss hierzu Empfehlungen.<sup>24</sup> Hierbei werden auch die in Kapitel III der Erläuterungen dargestellten Kritikpunkte deutscher Institutionen und die Änderungsempfehlungen von Ausschüssen des Europäischen Parlaments<sup>25</sup> aufgegriffen.

<sup>22</sup> „In order to improve treatments available for vulnerable groups such as frail or older people, people suffering from multiple chronic conditions, and people affected by mental health disorders, medicinal products which are likely to be of significant clinical value should be fully and appropriately studied for their effects in these specific groups, including requirements related to their specific characteristics and the protection of their health and well-being“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 18, Recital 10a (new)).

<sup>23</sup> Vgl. auch die Stellungnahme des Ethik-Boards der Europ. Kommission, der Expert Group on Ethics in Science and new Technologies (EGE) ([http://ec.europa.eu/bepa/european-groupethics/docs/pdf/proposal\\_for\\_a\\_regulation\\_of\\_the\\_european\\_parliament\\_and\\_the\\_council\\_on\\_clinical\\_trials\\_on\\_medicinal\\_products\\_for\\_human\\_use.pdf](http://ec.europa.eu/bepa/european-groupethics/docs/pdf/proposal_for_a_regulation_of_the_european_parliament_and_the_council_on_clinical_trials_on_medicinal_products_for_human_use.pdf)).

<sup>24</sup> Die Kernaussagen der Empfehlungen finden sich in der Kurzfassung der Stellungnahme. Die vollständigen Empfehlungen finden sich in der Langfassung der Stellungnahme.

<sup>25</sup> Arbeitskreis der Medizinischen Ethik-Kommissionen Deutschlands, Bundesärztekammer der Bundesrepublik Deutschland, fraktionsübergreifender Beschluss des Deutschen Bundestages, Beschluss des Deutschen Bundesrates, Bericht des Ausschusses für Umweltfragen, öffentliche Gesundheit und Lebensmittelsicherheit des Europäischen Parlaments sowie weiterer Ausschüsse des Europäischen Parlaments.

### 2.1 Probandenschutz (A)

#### 2.1.1 Herabgesetzter Schutz besonders vulnerabler Prüfungsteilnehmer

Im Gegensatz zu RL 2001/20/EG definiert die zukünftige Verordnung nicht nur einen Minimumstandard, sondern trifft eine abschließende Regelung (sogenannte Vollharmonisierung). Dies hat zur Folge, dass weitergehende nationale Schutzvorschriften mit höheren Standards insbesondere für besonders vulnerable Gruppen nicht mehr anwendbar sein werden. Dies führt zu den nachfolgenden Konsequenzen:

##### 2.1.1.1 Einschränkung des Schutzes für Minderjährige und nicht einwilligungsfähige Erwachsene

Der Schutz für Minderjährige und nicht einwilligungsfähige Erwachsene würde z. B. in Deutschland eingeschränkt: Für alle Studienteilnehmer und damit auch für die besonders verwundbaren Minderjährigen und nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen reicht – außer bei Notfällen – als geringstes zulässiges Risiko nur das Risiko „so gering wie möglich“. Letzteres schließt grundsätzlich die Möglichkeit hoher Risiken ein, weil diese das geringste mögliche Risiko darstellen können.

##### 2.1.1.2 Fehlen einer Subsidiaritätsregelung

Im Interesse des besonderen Schutzes vulnerabler Patienten fehlt eine Subsidiaritätsregelung. Sie soll die Forschung an besonders vulnerablen Patienten ausschließen, solange diese auch mit weniger vulnerablen Kranken durchgeführt werden könnte oder wenn die Forschungsergebnisse bereits bekannt sind.

##### 2.1.1.3 Problemfeld Zulassung Klinischer Studien bei seltenen Erkrankungen

Wünschenswerte klinische Studien für Patienten mit seltenen Krankheiten oder mit Mehrfacherkrankungen oder auch etwa mit Demenzerkrankungen können möglicherweise nicht zugelassen werden. Wie von den Europäischen

Parlaments-Ausschüssen<sup>26</sup> on Industry, Research and Energy, on Civil Liberties, Justice and Home Affairs und on the Environment, Public Health and Food Safety angemerkt, wird auf die Besonderheiten klinischer Studien für diese Patienten nicht explizit abgestellt. Dies kann zur Folge haben, dass Studien für diese Patienten nicht zugelassen werden.

#### 2.1.2 Gruppen- und Fremdnützigkeitschance der Forschung an vulnerablen Patienten

##### 2.1.2.1 Verschlechterung des Schutzniveaus für vulnerable Kranke

Das Schutzniveau für vulnerable Kranke (vor allem Minderjährige und nicht einwilligungsfähige Erwachsene) würde verschlechtert:

- Der VO-Entwurf lässt alleinigen Gruppennutzen uneingeschränkt zu und damit auch für gesunde Kinder und Nichteinwilligungsfähige.
- Gleichzeitig kann unter den Nutznießern der gruppennützigen Forschung neben der Krankheits- auch die kindliche Altersgruppe verstanden werden, was grundsätzlich zu begrüßen ist, aber nach dem vorliegenden Entwurf – wie erwähnt – unerwünschte Forschung an gesunden Kindern erlaubt.
- Art. 32 des VO-Entwurfs ermöglicht sinnvollerweise die Durchführung klinischer Studien in Notfällen, allerdings unerwünschterweise auch ohne Eigennutzenchance.
- Der VO-Entwurf erlaubt in Art. 30 bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen die Einbeziehung nicht ein-

willigungsfähiger Erwachsener in rein gruppennützige Studien. Diese Regelung ist z. B. für die Demenzforschung zu begrüßen. Allerdings nur, wenn das Kriterium minimales Risiko und minimale Belastung erfüllt ist, und nicht, wie im VO-Text, so gering wie möglich als Risikoniveau definiert wird.

#### 2.1.3 Fehlen gesetzlicher Festlegungen zur Aufklärung

Der Entwurf erlaubt die Aufklärung von Studienteilnehmern durch eine Person, die nicht Arzt oder Ärztin ist. Dies erscheint im Ausnahmefall unter strengen Voraussetzungen organisatorisch hilfreich und möglich. Es fehlt jedoch eine gesetzliche Festlegung dieser Voraussetzungen, deren Standards nicht niedriger sein dürfen, als die eines Arztes/einer Ärztin.

#### 2.1.4 Ausführungen zur Einwilligung

##### 2.1.4.1 Ausnahmeregelungen für Notfallstudien

Art. 32 VO-Entwurf sieht für Notfallstudien sinnvollerweise Ausnahmen von einer vorherigen Einwilligung vor:

- Im Interesse des besonderen Schutzes von Patienten in einer Notfallsituation fehlt es jedoch – wie bereits erwähnt – an einer Subsidiaritätsregelung.
- Die erforderlichen Nutzenchancen für nicht einwilligungsfähige Erwachsene und für Minderjährige in Notfallstudien unterscheiden sich. Eine Begründung für diese Unterscheidung findet sich nicht.
- Art. 32 VO-Entwurf verzichtet im Notfall auf Aufklärung und faktisches Einverständnis. Dies gilt sinnvollerweise auch für nicht einwilligungsfähige Personen einschließlich Minderjährige. Unerwünschterweise gilt dies jedoch für Minderjährige selbst dann, wenn keine Eigennutzenchance besteht.

<sup>26</sup> Committee on Industry, Research and Energy, Amendment 8, Recital 22 a (new); Committee on Civil Liberties, Justice and Home Affairs, Amendment 63, Annex 1 – part 2 – point 6 – point 6 a (new); Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 92, Article 6 – paragraph 1 – point a – point i – indent 3; Amendment 114, Article 7 a (new); Amendment 188, Article 31 b (new); Amendment 189, Article 31 c (new).

#### 2.1.4.2 Nichtbeachtung der Autonomie von Minderjährigen und nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen

Der Autonomie von Minderjährigen, nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen sowie von Patienten in einer Notfallsituation wird in der gegenwärtig vorliegenden Formulierung des VO-Entwurfs ein zu geringer Stellenwert eingeräumt.

#### 2.1.5 Nicht zugelassenes Prüfpräparat

Der Entwurf lässt die Möglichkeit zu, dass ein in einem Mitgliedstaat nicht zugelassenes Prüfpräparat, welches in einem anderen Mitgliedstaat zugelassen ist, als Kontrollpräparat im Rahmen einer klinischen Arzneimittelstudie im erstgenannten Mitgliedstaat verwendet wird. Die Verwendung eines nicht zugelassenen Kontrollpräparates kann zu einem erheblichen Gefährdungspotenzial für die Studienteilnehmer führen.

### 2.2 EU-weite Harmonisierung des Probandenschutzes (B)

Wie bereits erwähnt wird die Verordnung ohne die Beteiligung nationaler Parlamente EU-weit rechtsverbindlich. Im Gegensatz zur RL 2001/20/EG begründet sie keinen bloßen Mindeststandard, sondern sie führt zu einer wünschenswerten Harmonisierung. In der Konsequenz bedeutet dies aber auch, dass derzeit geltende national höhere Standards mit höherer Schutzwirkung unterlaufen werden.

### 2.3 Rolle der Ethik-Kommission (C)

#### 2.3.1 Abkehr vom Trennungsprinzip zwischen Arzneimittelbehörde und Ethik-Kommission

Eine entscheidende Neuerung des VO-Entwurfs ist die Abkehr von einer zwingenden Trennung zwischen Arzneimittelbehörde und Ethik-Kommission.

Es liegt nach dem VO-Entwurf an den Mitgliedstaaten, ob sie eigenständige und unabhängige Ethik-Kommissionen

vorsehen. Unabhängigkeit und Eigenständigkeit der Ethik-Kommissionen sind aber eine maßgebliche Grundlage des öffentlichen Vertrauens in die Durchführung klinischer Studien. Eine tatsächliche oder empfundene Abhängigkeit der Ethik-Kommissionen kann zu einem Vertrauensverlust in der Öffentlichkeit führen. Der Wegfall unabhängiger Ethik-Kommissionen kann faktisch zu einer Beeinträchtigung der Sicherheit der Studienteilnehmer führen. Die Beurteilung der ethischen Aspekte erfolgt nicht mehr umfassend, sondern beschränkt sich auf die „Zustimmung nach Aufklärung“. Dies wird auch von dem Europäischen Parlaments-Ausschuss<sup>27</sup> on the Environment, Public Health and Food Safety als unzureichend angemerkt. Fragen der Förderung des Wohlergehens, der Nutzenchancen und der Autonomie des Studienteilnehmers sowie zur Schadensabwendung bzw. -minimierung werden nicht mehr beurteilt.

#### 2.3.2 Fristenregelung und stillschweigende Genehmigung

Die im VO-Entwurf vorgesehenen unterschiedlichen Fristenstaffelungen für klinische Prüfungen, minimalinterventionelle klinische Prüfungen sowie für neuartige Therapien sind grundsätzlich zweckmäßig. Allerdings: Selbst wenn man von einer Ethik-Kommission eine Beurteilung innerhalb einer begrenzten Zeitspanne erwarten darf, sieht der VO-Entwurf zum Teil zu enge zeitliche Fristen vor. Innerhalb zu kurzer Zeitspannen kann eine Ethik-Kommission keinesfalls in allen Fällen ihre Aufgabe verantwortungsvoll und sachgerecht durchführen. Die Auffassung des Europäischen Parlaments-Komitees<sup>28</sup> on Industry, Research and Energy, die Zeitspanne müsse kompetitiv

<sup>27</sup> Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 107, Article 7 – paragraph 1 – subparagraph 1 – point a.

<sup>28</sup> „The timing between submission and decision must be competitive“ (Opinion of the Committee on Industry, Research and Energy, Amendment 37, Article 14 – paragraph 3 – point a).

sein, kann mit dem Zeitaufwand für die notwendige Sorgfalt bei der ethischen Beurteilung unvereinbar sein.

Wenngleich vom Europäischen Parlaments-Komitee on the Environment, Public Health and Food Safety begrüßt, ergibt sich eine besonders enorme Tragweite der genannten Fristenregelungen auch dadurch, dass zu weiten Teilen eine stillschweigende Genehmigung<sup>29</sup> bei Fristablauf vorgesehen ist. Darin liegt nämlich eine erhebliche Gefährdung der Sicherheit der Studienteilnehmer. Auch muss hier angemerkt werden, dass Wettbewerbsaspekte<sup>30</sup> und Anreizmechanismen<sup>31</sup> in Zusammenhang mit ethischen Beurteilungen keine Rolle spielen sollten.

### 2.3.3 Landessprache

Aufklärungstexte und die Texte zur Einholung der Zustimmung der Studienteilnehmer können in einer Sprache vorgelegt werden, die nicht Landessprache ist. Aufklärung und Zustimmung müssen jedoch von der zuständigen Ethik-Kommission sprachlich dahingehend geprüft werden, ob sie von allen betroffenen Studienteilnehmern oder ihren Sorgeberechtigten verstanden werden können. Dies wird nicht erreicht, wenn die genannten Dokumente nicht in der Landessprache vorliegen.

### 2.3.4 Zweiteilung des Bewertungsberichtes

Der Vorschlag sieht eine Zweiteilung des Bewertungsberichtes vor. Diese Trennung erschwert die vollständige ethische Bewertung des Gesamtantrages, weil die

Ergebnisse der Bewertung von Teil I nicht zwingend zur ethischen Bewertung von Teil II vorliegen müssen.

## 2.4 Abstimmungsverfahren zwischen den EU-Staaten (D)

Weitere Kritikpunkte betreffen die Aufgabenteilung und das Abstimmungsverfahren zwischen berichterstattendem Land und sonstigen betroffenen Mitgliedstaaten.

### 2.4.1 Kritikpunkte zur Aufgabenteilung

Die Bewertung der Vertretbarkeit für alle teilnehmenden Länder erfolgt nur durch die zuständige Stelle des berichterstattenden Mitgliedstaates, während der Einfluss der sonstigen Staaten sich weitgehend auf die Beurteilung der Aufklärung und der lokalen Prüfstellen beschränkt. Die sonstigen Mitgliedstaaten sind von der ethischen Schlussbewertung der klinischen Arzneimittelprüfung nahezu vollständig ausgeschlossen. Die nicht berichterstattenden Mitgliedstaaten sind zudem an die Bewertung des berichterstattenden Mitgliedstaates gebunden. Damit wird zwar begrüßenswerterweise die EU-weite gegenseitige Anerkennung medizinethischer Standards eingeführt. Dazu fehlen im VO-Entwurf jedoch gemeinsame hohe Standards, umfassende Abstimmungsverfahren und nationale Ausstiegsrechte.

### 2.4.2 Kritikpunkte zum Abstimmungsverfahren

Das im VO-Entwurf bisher vorgeschlagene Vorgehen zur Abstimmung zwischen den EU-Mitgliedsländern nimmt die modernen Möglichkeiten der Kommunikationstechnologie nicht ausreichend in den Blick.

## 2.5 Sonstiges (E)

### 2.5.1 Sicherstellung der Finanzierung

Die Notwendigkeit der Finanzierung durch den Sponsor entfällt. Dies entspricht den

<sup>29</sup> „The concept of tacit authorisation should apply automatically“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 7, Recital 8).

<sup>30</sup> „The timing between submission and decision must be competitive“ (Opinion of the Committee on Industry, Research and Energy, Amendment 37, Article 14 – paragraph 3 – point a).

<sup>31</sup> „The concept of tacit approval will provide a real incentive for those authorising trials to do so on time“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Explanatory statement, Approval times).

Forderungen klinischer Prüfer aus dem akademischen Bereich. Allerdings können die Sicherheit der Studienteilnehmer und der Erfolg der Studie ohne eine durchgehende Finanzierung gefährdet sein.

#### 2.5.2 Problematik länderübergreifender Studien

Bei länderübergreifenden Arzneimittelstudien kann auf einen berichterstattenden Mitgliedstaat mit niedrigeren Standards ausgewichen werden.

#### 2.5.3 Sachlich unzutreffende Formulierungen

Der Verordnungsvorschlag benutzt für den erwartbaren Studiengewinn zum Teil fehlerhafte Begriffe, wie sie sich vor allem in dem unzutreffenden Begriff Nutzen widerspiegeln. Wissenschaftlich korrekte Begriffe wie Nutzenchance oder -möglichkeit werden häufig nicht verwendet, wodurch der Inhalt des Verordnungstextes verfälscht wird.

#### 2.5.4 Fehlende Unterscheidung zwischen gesundem Studienteilnehmer und Patient

Der VO-Entwurf unterscheidet nicht zwischen gesundem Studienteilnehmer<sup>32</sup> und Patient, obwohl diese Unterscheidung für die ethische Bewertung von grundlegender Bedeutung ist.

#### 2.5.5 Vertreterregelung zur EU-Ansässigkeit des Sponsors

Artikel 70 des VO-Entwurfs fordert nur noch einen „Ansprechpartner“ des Sponsors in der EU, ein Sitz des Sponsors in der EU ist nicht mehr erforderlich.<sup>33</sup> Dies ist nicht vertretbar, denn ein Ansprechpartner kann im Einzelfall nicht zuverlässig sicherstellen, dass dringende behörd-

lich angeordnete Sicherheitsmaßnahmen unverzüglich umgesetzt werden.

#### 2.5.6 Einschränkung der Rechtsweggarantie

Durch das Genehmigungsverfahren unter der Verantwortung des ggf. ausländischen berichterstattenden Staates müsste in Zukunft bei fehlerhaftem/fahrlässigen Verhalten gegen diesen ausländischen Staat bzw. dessen Behörden geklagt werden (sofern das das Recht des Mitgliedstaates überhaupt erlaubt). Das schränkt die Rechtsweggarantie und deren Wahrnehmung für deutsche Staatsbürger erheblich ein.<sup>34</sup>

#### 2.5.7 Problembehaftete Empfehlungen im EU-Bericht

##### *Aufgabe des Einwilligungserfordernisses*

Im Bericht des Europäischen Parlaments vom 7.6.2013 sind einige neue Empfehlungen aufgenommen worden, die zum Teil ihrerseits problematisch sind. Hervorzuheben ist vor allem Änderungsantrag 167 für einen neuen Art. 29 Abs. 3a, der für bestimmte Konstellationen das Einwilligungserfordernis aufgeben und durch ein bloßes Widerspruchsrecht des Patienten ersetzen will. Diese Regelung widerspricht herkömmlichen Grundsätzen deutlich.

32 Bevorzugt bei Phase I-Studien (engl.: healthy volunteer).

33 „Ist der Sponsor einer klinischen Prüfung nicht in der EU niedergelassen, benennt er einen in der EU niedergelassenen Ansprechpartner.“ Das heißt, dass im Prinzip ein „Briefkasten“ in der EU reicht.

34 Die Erfolgsaussichten eines Staatsbürgers bei Klageeinreichung im Ausland sind u. a. durch Konfrontation mit einer fremden Sprache, einem fremden Rechtssystem und ausländischem Gerichtsstand deutlich vermindert.

### 3 Empfehlungen – Kernaussagen

#### 3.1 Probandenschutz (A)

##### 3.1.1 Schutz besonders vulnerabler Prüfungsteilnehmer

Autonomie, Wohlergehen und Eigennutzenchance besonders vulnerabler Prüfungsteilnehmer bedürfen eines strengen Schutzes. Ohne Eigennutzenchance sollten besonders vulnerable Patienten nur dann in potenziell gruppennützige klinische Prüfungen einbezogen werden, wenn für sie dadurch nicht mehr als ein minimales Risiko und eine minimale Belastung entsteht. Klinische Prüfungen in Notfallsituationen sollten nur bei Eigennutzenchance erlaubt sein.

##### 3.1.1.1 Schutz für Minderjährige und nicht einwilligungsfähige Erwachsene

Nicht einwilligungsfähige Patienten sollten auch bei alleiniger Gruppennutzenchance in klinische Studien einbezogen werden können, wenn für sie dadurch nicht mehr als ein minimales Risiko und eine minimale Belastung entsteht. Dadurch würden Kinder und nicht einwilligungsfähige Erwachsene in Deutschland im Gegensatz zur bisherigen Rechtslage gleichgestellt. Forschung mit reinem Gruppennutzen sollte für gesunde Minderjährige verboten werden.

##### 3.1.1.2 Erfordernis einer Subsidiaritätsregelung

Die Regelungen für besonders vulnerable Prüfungsteilnehmer sollten sich durchgängig am Subsidiaritätsprinzip orientieren.

##### 3.1.1.3 Erleichterte Zulassung für klinische Studien zu seltenen Erkrankungen

Klinische Prüfungen für Kranke mit seltenen Erkrankungen oder mit Mehrfacherkrankungen mit jeweils sehr kleinen homogenen Patientengruppen oder auch etwa mit Demenzerkrankungen, bei denen nur mit wenig trennscharfen Wirksamkeitsparametern die Wirksamkeit gemessen werden kann, sollten erleichtert werden.

##### 3.1.2 Gruppen- und Fremdnützigkeitschance der Forschung an vulnerablen Patienten

##### 3.1.2.1 Angemessenes Schutzniveau für vulnerable Kranke

Ohne rein gruppen- oder fremdnützige Forschung an gesunden und kranken Probanden können wichtige medizinische Erkenntnisse nicht gewonnen werden. Aus ethischer Sicht sind solche Arzneimittelversuche zwar nicht unbedenklich, da sie nicht durch ein medizinisches Eigeninteresse des Studienteilnehmers ausgeglichen werden. Im Gegensatz zur Auffassung des EU-Parlamentarsausschusses on the Environment, Public Health and Food Safety können sie jedoch unter dem Gesichtspunkt einer minimalen solidarischen Duldungspflicht, ergänzt um die vorherige Einwilligung, legitimiert werden, die beim Minderjährigen und beim nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen von dem gesetzlichen Vertreter erteilt wird, der an das Wohl des Betroffenen gebunden ist.<sup>35</sup> Rechtliche Grundlage müssen strenge Kriterien der EU-Verordnung sein.

Wenn allerdings für besonders verwundbare Teilnehmergruppen von Kranken (Minderjährige, nicht einwilligungsfähige Erwachsene, Patienten in Notfallsituationen) keine Eigennutzenchance besteht, ist eine Einbeziehung in rein gruppennützige Forschung nur bei einem minimalen Risiko oder einer minimalen Belastung zu rechtfertigen.<sup>36</sup> Ohne Eigennutzenchance sollte daher für besonders vulnerable Patienten ein Minimalrisiko oder eine minimale Belastung als Schwelle festgelegt werden (absolutes Gebot des Minimalen). Zwar resultiert

<sup>35</sup> Für Minderjährige und nicht einwilligungsfähige Erwachsene dabei nur bei gruppennütziger Forschung.

<sup>36</sup> Etwas abweichend die Auffassung des Committee on the Internal Market and Consumer Protection: „For example, in cases where the research needs to start without delay and there is reason to expect that the potential benefit to the subject of taking part in the clinical trial outweighs the risks or the subject's participation entails only a minimal risk, it should be possible for the clinical trial to begin without his or her prior consent“ (Opinion of the Committee on the Internal Market and Consumer Protection, Amendment 17, Recital 23).

daraus für gesetzliche Vertreter nicht einwilligungsfähiger Erwachsener und Kinder eine Einschränkung ihrer Autonomie (nämlich auch bei hohen Risiken oder hohen Belastungen zustimmen zu dürfen). In diesem Konfliktfall zwischen Autonomie und Wohlergehen sollte bei reinem Gruppennutzen das Wohlergehen der anvertrauten Person Vorrang vor der Autonomie des gesetzlichen Vertreters haben.

Daraus ergibt sich weiterhin, dass die Zulassung klinischer Arzneimittelstudien mit alleiniger Gruppennutzenchance auch mit dauerhaft nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen empfohlen wird. Wie bei Minderjährigen sollten sich die Untersuchungen auf Studien mit minimalen Risiken und Belastungen, d. h. sehr geringfügigen und vorübergehenden Beeinträchtigungen der Gesundheit und des Wohlbefindens, beschränken (absolutes Gebot des Minimalen).<sup>37</sup> Dadurch würden Kinder und nicht einwilligungsfähige Erwachsene in Deutschland im Gegensatz zur bisherigen Rechtslage gleichgestellt. Die Gleichstellung ist zu begrüßen, denn eine ethische Begründung, nicht einwilligungsfähige Erwachsene EU-weit anders zu behandeln als Minderjährige, findet sich nicht.

Forschung mit reinem Gruppennutzen sollte für gesunde Minderjährige verboten werden.

Beibehalten werden sollte das dem VO-Entwurf zugrunde liegende Prinzip, dass eine klinische Studie mit einwilligungsfähigen Erwachsenen auch ohne Eigennutzenchance bei reiner Gruppen- und Fremdnutzenchance möglich sein soll und dabei nicht durch die Grenze des minimalen, sondern nur des verhältnis-

mäßigen Risikos begrenzt wird<sup>38</sup> (relatives Gebot der Minimierung).

### 3.1.3 Gesetzliche Festlegungen zur Aufklärung

Eine Aufklärung sollte nicht nur durch einen (Zahn-)Arzt/eine (Zahn-)Ärztin, sondern auch durch eine auf gesetzlicher Grundlage für die Aufklärung vergleichbar qualifizierte und diesbezüglich zertifizierte medizinische Fachkraft erfolgen können. Das Schutzniveau für den Studienteilnehmer darf dadurch nicht abgesenkt werden.

### 3.1.4 Regelungen zur Einwilligung

#### 3.1.4.1 Ausnahmeregelungen für Notfallstudien

Bei klinischen Prüfungen mit vorübergehend einwilligungsunfähigen Erwachsenen sowie Minderjährigen in Notfallsituationen kann von der mutmaßlichen Einwilligung des Betroffenen bzw. seines gesetzlichen Vertreters ausgegangen werden, sofern keine dem entgegenstehende frühere Willensbekundung bekannt ist. Darüber hinaus muss eine Eigennutzenchance bestehen. Zudem sollte nicht mehr als ein minimales Zusatzrisiko und eine minimale Zusatzbelastung für den Betroffenen erkennbar sein.

#### 3.1.4.2 Beachtung der Autonomie von Minderjährigen und nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen

Sofern eine minderjährige oder eine einwilligungsunfähige erwachsene Person in der Lage ist, die Aufklärung zu beurteilen und sie mit der Teilnahme an einer klinischen Prüfung nicht einverstanden ist, muss sie von der klinischen Prüfung ausgeschlossen werden.

<sup>37</sup> Der VO-Entwurf sieht in Art. 30 h für rein gruppennützige Studien ein Nullrisikogebot vor. Dieses sollte durch die Schutzbestimmung „minimales Risiko/minimale Belastung“ ersetzt werden.

<sup>38</sup> Eine generelle Beschränkung fremd- bzw. gruppennütziger Studien/Untersuchungen auf minimale Risiken und Belastungen kennen RL 2001/20/EG und AMG nicht, auch nicht bei Patienten (vgl. § 41 Abs. 1 Nr. 2 AMG für gruppennützige Studien an Erwachsenen). Vgl. auch Art. 6 Abs. 2 des Zusatzprotokolls zur Bioethik-Konvention: Dort ist der Fall fehlenden Eigennutzens zwar explizit angesprochen, aber die Grenze gerade nicht bei minimal, sondern bei acceptable risks gesetzt.

Dauerhaft nicht einwilligungsfähige Erwachsene dürfen ohne vorherige Einwilligung nach Aufklärung des gesetzlichen Vertreters ausnahmslos nicht in eine Studie eingeschlossen werden.

### 3.1.5 Nicht zugelassenes Prüfpräparat

Ein in einem Mitgliedstaat nicht zugelassenes Präparat darf in diesem Mitgliedstaat explizit nicht als Kontrollpräparat verwendet werden.<sup>39</sup>

## 3.2 EU-weite Harmonisierung des Probenschutzes (B)

Es wird empfohlen, die strengen Voraussetzungen der Forschung am Menschen in der Verordnung selbst zu formulieren, um EU-weit ein einheitlich hohes Schutzniveau zu erreichen.

### 3.3 Rolle der Ethik-Kommission (C)

Die bisherigen Regelungen einer Beurteilung durch eine unabhängige Ethik-Kommission müssen im Grundsatz beibehalten und in einem eigenen Artikel zusammengefasst werden. In jedem beteiligten Mitgliedstaat muss eine eigenständige, unabhängige und zertifizierte Ethik-Kommission auf gesetzlicher Grundlage umfassend beteiligt werden.

Zulassungsbehörden und Ethik-Kommissionen sollte ausreichend Zeit für eine sorgfältige Prüfung und Bewertung gegeben werden.

Schriftliche Aufklärung und Einholung der Zustimmung sollten der zuständigen Ethik-Kommission ausnahmslos in der jeweiligen Landes- bzw. Regionalsprache vorgelegt werden.

Die Ergebnisse zu Teil I des Berichts sollten von der jeweils zuständigen

unabhängigen Ethik-Kommission zusammen mit Teil II des Antrags beurteilt werden.<sup>40</sup>

In jedem betroffenen Mitgliedstaat sollte sich die umfassende ethische Begutachtung auf nur eine federführende Ethik-Kommission beschränken.

Es sollte ausdrücklich zugelassen werden, dass zwischen den Ethik-Kommissionen der nicht berichterstattenden Staaten und der Ethik-Kommission des berichterstattenden Staates ein ethischer Diskurs stattfindet.

### 3.4 Abstimmungsverfahren zwischen den EU-Staaten (D)

Alle betroffenen Mitgliedstaaten benötigen ein umfassenderes Mitspracherecht bei der abschließenden ethischen und wissenschaftlichen Bewertung.

Das Abstimmungsverfahren sollte die Nutzung elektronischer Medien sowie unter Nutzung dieser Medien auch Rückfragen explizit erlauben.

Die beim berichterstattenden Mitgliedstaat eingehenden Anmerkungen sind vom berichterstattenden Mitgliedstaat in den Bericht aufzunehmen. Abweichungen in der Entscheidung müssen vom berichterstattenden Mitgliedstaat begründet werden. Kommt die unabhängige Ethik-Kommission eines Mitgliedstaates zur Bewertung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht vertretbar ist, sollte der betroffene Mitgliedstaat die Möglichkeit haben, den auf sein Territorium entfallenden Teil der klinischen Arzneimittelstudie nicht zuzulassen.

<sup>39</sup> Wenn es sich lediglich um ein in dieser Indikation nicht zugelassenes Präparat handelt, soll dieses Verbot nicht gelten.

<sup>40</sup> Teil II des Genehmigungsdossiers (Patienteninformation, Eignung der Prüfstelle etc.) kann erst fertiggestellt werden, wenn die Bewertung von Teil I vorliegt. Ohne den genehmigten Prüfplan kann der Inhalt der Patienteninformation nicht verbindlich formuliert und geprüft werden. Entsprechendes gilt für die Prüfung der Eignung von Prüfer und Prüfstelle.

### **3.5 Sonstiges (E)**

#### 3.5.1 Sicherstellung der Finanzierung

Der Wegfall der Finanzierungsnotwendigkeit durch den Sponsor ist zu begrüßen, weil dadurch die Möglichkeiten nicht-kommerzieller klinischer Studien gefördert werden. Allerdings muss der Sponsor verpflichtet werden, die Finanzierung der Studie einschließlich der Nachsorge der Teilnehmer vollständig darzustellen.

#### 3.5.2 Klärung der Problematik länderübergreifender Studien

Um das Ausweichen auf ein berichtstattenden Mitgliedstaat mit niedrigeren Standards einzuschränken, sollte das Mitgliedsland mit den meisten einzuschließenden Teilnehmern das berichtstattende Mitgliedsland sein.

#### 3.5.3 Verwendung sachlich zutreffender Formulierungen

Wo sachlich zutreffend, sollte der Begriff Nutzen durch Nutzenchancen oder -möglichkeiten ersetzt werden.

## V. Stellungnahme (Langfassung)

*Vorbemerkung: In der nachfolgenden Langfassung der Stellungnahme findet der Leser eine ausführliche und kommentierte Darstellung von Ausgangslage, Vorschlag des Europäischen Parlaments und des Rates sowie der Empfehlungen, und zwar einschließlich Begründungen und Quellenangaben.*

### 1 Ausgangslage

Neben der EU-Richtlinie 2001/20/EG sind klinische Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen in Deutschland durch das Arzneimittelgesetz (AMG) und das Ärztliche Berufsrecht<sup>41</sup> geregelt. Grundlagen dieser Regelungen sind die Deklaration von Helsinki<sup>42</sup> des Weltärztebundes und die Leitlinie für „Good Clinical Practice“ (GCP).<sup>43</sup> Vergleichbares findet sich in den „International Ethical Guidelines“ des CIOMS<sup>44</sup> in Kooperation mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Auf internationaler Ebene finden sich darüber hinaus Regelungen zu klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln auch in der Oviedo-Konvention (Bioethik-Konvention)<sup>45</sup> sowie in ihrem Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin,

betreffend medizinische Forschung.<sup>46</sup> Die Bundesrepublik Deutschland hat die Oviedo-Konvention und das Zusatzprotokoll jedoch nicht unterzeichnet oder ratifiziert. Allerdings ist die Konvention von 29 Mitgliedstaaten des Europarats, darunter einem Teil der Mitgliedstaaten der EU, ratifiziert worden.<sup>47</sup> Auch das Zusatzprotokoll ist von einigen wenigen EU-Staaten ratifiziert worden.

Das in der Richtlinie 2001/20/EG festgelegte Prinzip sieht vor, dass im Rahmen einer klinischen Prüfung „die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für den Prüfungsteilnehmer und für andere gegenwärtige und zukünftige Patienten“ abzuwägen sind. Minderjährige und nicht einwilligungsfähige Erwachsene sind in besonderer Weise zu schützen. Als wesentliche Elemente sind darüber hinaus die Bewertung und das Votum einer unabhängigen Ethik-Kommission unabdingbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Arzneimittelprüfung.

Um Rechte, Wohl und Sicherheit der Probanden zu schützen, hat die Richtlinie seinerzeit u. a. die Genehmigungsvoraussetzungen für die Durchführung

41 Landesärztekammern der Bundesrepublik Deutschland: Berufsordnungen für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte.

42 World Medical Association Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (online abrufbar unter: <http://wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>).

43 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (online abrufbar unter: <http://ichgcp.net/pdf/ich-gcp-en.pdf>).

44 Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (online abrufbar unter: [http://www.cioms.ch/images/stories/CIOMS/guidelines/guidelines\\_nov\\_2002\\_blurb.htm](http://www.cioms.ch/images/stories/CIOMS/guidelines/guidelines_nov_2002_blurb.htm)).

45 Übereinkommen des Europarates vom 4. April 1997 zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin (Oviedo-Konvention), auch: Bioethik-Konvention oder Biomedizin-Konvention (online abrufbar unter: <http://conventions.coe.int/Treaty/GER/Treaties/Html/164.htm>).

46 Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research (vom 25.05.2005; von acht Staaten ratifiziert, darunter vier EU-Staaten) online abrufbar unter: <http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Treaties/Html/195.htm>).

47 Die Nicht-Unterzeichnung der Bundesrepublik Deutschland bezieht sich im Wesentlichen darauf, dass nicht zuletzt aus historischen Gründen die Bundesrepublik Deutschland die Heranziehung nicht einwilligungsfähiger Personen für klinische Studien nur in äußerst engen Grenzen verwirklicht sehen möchte.

klinischer Studien geändert.<sup>48</sup> Da die Richtlinie in den einzelnen EU-Mitgliedstaaten jedoch nicht einheitlich umgesetzt wurde, können sich durch national unterschiedliche Prüfvorschriften Sicherheitsgefährdungen für Teilnehmer an klinischen Arzneimittelprüfungen ergeben.<sup>49</sup>

Darüber hinaus wird kritisiert, dass sowohl durch die geänderten Genehmigungsvoraussetzungen<sup>50</sup> als auch durch die unterschiedlichen Regelungen in den Mitgliedsländern klinische Prüfungen aufwandsintensiver geworden seien.<sup>51</sup>

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die Richtlinie 2001/20/EG die Arzneimittelforschung mit zugelassenen Medikamenten<sup>52</sup> den gleichen aufwendigen regulatorischen Bedingungen unterwirft wie Arzneimittelzulassungsstudien mit nicht

zugelassenen Arzneimitteln.<sup>53</sup> Klinische Studien mit bereits zugelassenen Medikamenten können auch sogenannte „minimalinterventionelle klinische Prüfungen“ sein. Sie dienen der Verbesserung einer bereits bestehenden Arzneimitteltherapie. Definitionsgemäß stellen sie kein oder nur ein geringfügiges zusätzliches Risiko bzw. keine oder nur eine geringfügige zusätzliche Belastung für die Sicherheit der zu behandelnden Kranken dar. Durch diese administrative Gleichstellung hat die Richtlinie 2001/20/EG die Möglichkeiten der Durchführung klinischer Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln erschwert.<sup>54</sup>

Kritisiert wird zudem das Verfahren der Abstimmung mit verschiedenen Ethik-Kommissionen bei multizentrischen Arzneimittelstudien allein in Deutschland.<sup>55</sup>

48 Dies hat neben dem erwähnten Mehraufwand auch dazu beigetragen, dass die Sicherheit und Qualität von klinischen Prüfungen zugenommen hat. In Deutschland ist kein gravierender Zwischenfall im Rahmen von AMG-Studien mehr aufgetreten.

49 Klinkhammer, G.: Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen: Flickwerk in Europa. Deutsches Ärzteblatt 2010; 107(27): A-1340/B-1184/C-1164.

50 Vgl. VO-Entwurf Begründung, 1. Hintergrund des Vorschlags.

51 In Deutschland hat die Zahl der klinischen AMG-Prüfungen in den vergangenen Jahren allerdings kaum abgenommen (vgl. Angaben des BfArM unter: [http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/1\\_vorDerZul/klinPr/klin\\_prf\\_genehm/Statistik.html?nn=1015162](http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/1_vorDerZul/klinPr/klin_prf_genehm/Statistik.html?nn=1015162)). Ferner wird leicht übersehen, dass es eine qualitative Änderung von AMG-Studien gegeben hat. So werden phasenübergreifende Studien (Phase 1/2) als eine klinische Prüfung durchgeführt bzw. Kurzzeit- und Langzeitstudien ebenfalls als eine Studie konzipiert. Dies deutet darauf hin, dass nicht in jedem Fall die EU-Richtlinie selbst zu einer Behinderung der klinischen Forschung führte, sondern landesspezifische Umsetzungen zu einem erheblichen Teil zur Problematik beigetragen haben.

52 Gemäß Art. 1 Abs. 1 S. 2 der Richtlinie sind jedoch nichtinterventionelle Prüfungen vom Anwendungsbereich der Richtlinie ausgenommen. Auch der VO-Entwurf nimmt ausdrücklich nichtinterventionelle Studien aus seinem Regelungsbereich aus. Vgl. Begründung Kap. 3 Rechtliche Aspekte des Vorschlags, 3.1 Geltungsbereich: „Für ‚nichtinterventionelle Studien‘, bei denen es sich um Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung handelt, die vom Zulassungsinhaber freiwillig oder aufgrund von der zuständigen Zulassungsbehörde auferlegter Verpflichtungen eingeleitet, durchgeführt oder finanziert werden, gelten die Bestimmungen der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel.“

53 Vgl. auch die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie zum VO-Entwurf vom 27.09.2012 (online abrufbar unter: <http://www.dgho.de/informationen/presse/pressemitteilungen/onkologen-begrueessen-die-geplante-eu-verordnung-zu-klinischen-studien>).

54 Insgesamt soll die Erschwernis für große, mittlere und kleine Hersteller wie auch für Krankenhäuser und Universitäten neben anderen Faktoren mit dazu beigetragen haben, dass sich die Kosten erhöht haben. Der erhöhte Aufwand kann von kleineren und mittleren Unternehmen (KMU) sowie von Universitäten und Krankenhäusern nicht in jedem Fall getragen werden. Zu den anderen Faktoren vgl. Arbeitskreis Med. Ethik-Kommissionen: „Falsche Prämissen der Europäischen Union“. In: Stellungnahme zum Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG, 21.8.2012 (online abrufbar unter: [http://www.ak-med-ethik-komm.de/documents/StellungnahmeEU\\_VerordnungklinischePruefungen.pdf](http://www.ak-med-ethik-komm.de/documents/StellungnahmeEU_VerordnungklinischePruefungen.pdf))

55 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie: Onkologen begrüßen die geplante EU-Verordnung zu klinischen Studien, Pressemitteilung, Berlin 27.09.2012 (online abrufbar unter: <http://www.dgho.de/informationen/presse/pressemitteilungen/onkologen-begrueessen-die-geplante-eu-verordnung-zu-klinischen-studien>). Dabei zeigt sich in der Praxis, dass es sich als sehr aufwendig erweisen kann, wenn neben der umfassenden Beurteilung durch eine erste Ethik-Kommission weitere umfangreiche Beurteilungen durch nachfolgende Ethik-Kommissionen erfolgen und letztere sich nicht auf die Eignung der Prüfer und der Prüfstellen in ihrem Bereich beschränken. Auch wenn die in Deutschland jeweils federführende Ethik-Kommission offenbar ausnahmslos ein Benehmen mit den übrigen Ethik-Kommissionen erreicht: Der damit verbundene bürokratische und zeitliche Aufwand kann die Möglichkeiten einer Universität oder eines Krankenhauses übersteigen.

Schließlich sollte die Förderung der Entwicklung neuer Arzneimittel sowie die Verbesserung bestehender Arzneimitteltherapien auch für seltene Erkrankungen, Mehrfacherkrankungen und Demenzerkrankungen gelten. Änderungsvorschläge zum Verordnungsentwurf von Ausschüssen des Europäischen Parlaments nehmen daher zu Recht die Besonderheiten von seltenen Erkrankungen<sup>56</sup> und von Mehrfacherkrankungen mit jeweils sehr geringen homogenen Fallzahlen oder auch etwa von Demenzerkrankungen<sup>57</sup> mit schwierig zu messenden Wirksamkeitsparametern in den Blick, um auch für diese Betroffenen klinische Prüfungen möglich zu machen.

## 2 Vorschlag der EU-Kommission

So begrüßenswert der Vorschlag und seine Intention sind, die unveränderte Umsetzung hätte auch unerwünschte Folgen, insbesondere in Form einer deutlichen Lockerung des Schutzniveaus der Patienten. Dies spiegelt sich in kritischen Darlegungen des Arbeitskreises der Medizinischen Ethik-Kommissionen Deutschlands<sup>58</sup> und der Bundesärztekammer der Bundesre-

publik Deutschland<sup>59</sup>, aber auch im fraktionsübergreifenden Beschluss des Deutschen Bundestages<sup>60</sup>, im vergleichbaren Beschluss des Deutschen Bundesrates<sup>61</sup> sowie im Bericht des Ausschusses für Umweltfragen, öffentliche Gesundheit und Lebensmittelsicherheit des Europäischen Parlaments<sup>62</sup> wider. Hinzu kommen Änderungsempfehlungen von weiteren Ausschüssen des Europäischen Parlaments.

Die vorliegende gemeinsame Ad-hoc-Stellungnahme setzt sich mit dem Vorschlag der EU-Kommission und den Änderungsempfehlungen von Ausschüssen des Europäischen Parlaments insbesondere auf den Feldern (A) Probandenschutz, (B) EU-weite Harmonisierung, (C) Rolle der Ethik-Kommission sowie (D) Abstimmungsverfahren zwischen den EU-Staaten kritisch auseinander und formuliert im Anschluss hierzu Empfehlungen. Hierbei werden auch Kritikpunkte der oben erwähnten Institutionen aufgegriffen.

### 2.1 Probandenschutz (A)

#### 2.1.1 Herabgesetzter Schutz besonders vulnerabler Prüfungsteilnehmer

Im Gegensatz zu RL 2001/20/EG definiert der VO-Entwurf nicht nur einen Minimumstandard, sondern trifft eine abschließende Regelung (Vollharmonisierung). Dies hat zur Folge, dass weitergehende nationale Schutzvorschriften mit höheren Standards insbesondere in Bezug auf besonders vulnerable Gruppen – in Deutschland etwa des Arzneimittelgesetzes – nicht mehr anwendbar wären.

56 „Clinical trial applications shall be prioritised by Member States to improve, where possible, the defined timelines when the clinical trial is related to a condition that is a rare or ultra-rare disease, as defined in the third indent of point (a)(i) of Article 6(1), and, as such, is subject to significant administrative burden due to the extremely small patient populations“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 127, Article 11a (new)).

57 „In order to improve treatments available for vulnerable groups such as frail or older people, people suffering from multiple chronic conditions, and people affected by mental health disorders, medicinal products which are likely to be of significant clinical value should be fully and appropriately studied for their effects in these specific groups, including requirements related to their specific characteristics and the protection of their health and well-being“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 18, Recital 10a (new)).

58 Stellungnahme zum Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG, Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V., 21. August 2012 (online abrufbar unter: [http://www.ak-med-ethik-komm.de/documents/StellungnahmeEU VerordnungklinischePruefungen.pdf](http://www.ak-med-ethik-komm.de/documents/StellungnahmeEU%20VerordnungklinischePruefungen.pdf)).

59 Stellungnahme der Bundesärztekammer zu dem Vorschlag der Europäischen Kommission für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (KOM (2012) 369), Berlin, 27.08.2012 (online abrufbar unter: [http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/STN\\_BAeK\\_EU-VO-Vorschlag\\_KOM\\_2012\\_369\\_27082012.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/STN_BAeK_EU-VO-Vorschlag_KOM_2012_369_27082012.pdf)).

60 Bundestags-Drucksache 17/12183.

61 Bundesrats-Drucksache 413/12.

62 Online abrufbar unter <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+REPORT+A7-2013-0208+0+DOC+PDF+Vo//EN>.

### 2.1.1.1 Einschränkung des Schutzes für Minderjährige und nicht einwilligungsfähige Erwachsene

Der Schutz für Minderjährige und nicht einwilligungsfähige Erwachsene würde im Vergleich zum geltenden Recht eingeschränkt: Für alle Studienteilnehmer und damit auch für die besonders verwundbaren Teilnehmergruppen der Minderjährigen und nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen reicht – außer bei Notfällen<sup>63</sup> – als geringstes zulässiges Risiko nur das Risiko „so gering wie möglich“.<sup>64</sup> Letzteres schließt grundsätzlich die Möglichkeit hoher Risiken ein, weil diese (außer bei den erwähnten Notfällen) das geringste mögliche Risiko im VO-Entwurf darstellen. Helsinki-Deklaration und Oviedo-Konvention hingegen legen etwa für Minderjährige ein „minimales Risiko“ und eine „minimale Belastung“<sup>65</sup> als strengstes Risikogebot<sup>66</sup> fest. Für die Gruppe der Minderjährigen differenziert das AMG allerdings zwischen gesunden und kranken Minderjährigen und lässt unterschiedliche Schutzniveaus gelten.<sup>67</sup> Die hier genannten strengen Risikogebote gelten dabei nur bei minderjährigen Patienten

im Rahmen gruppennütziger Forschung, wobei sich der potenzielle Gruppennutzen auf die jeweilige Krankheitsgruppe beziehen muss.<sup>68</sup> Problematisch ist darüber hinaus auch die Tatsache, dass die Definition der Nichteinwilligungsfähigkeit in den Ländern der EU nicht einheitlich ist.<sup>69</sup>

### 2.1.1.2 Fehlen einer Subsidiaritätsregelung

Im Interesse des besonderen Schutzes von Patienten in einer Notfallsituation fehlt eine Subsidiaritätsregelung. Erst eine Subsidiaritätsregelung schließt aus, dass Studien an Notfallpatienten selbst dann durchgeführt werden, wenn Studien außerhalb des Notfalls ausreichen würden, die Ziele der klinischen Arzneimittelstudie zu erreichen. Auch könnten Studien zur Validierung von Daten selbst dann durchgeführt werden, wenn sie nicht unbedingt erforderlich sind.

### 2.1.1.3 Problemfeld Zulassung klinischer Studien bei seltenen Erkrankungen

Wie bereits von den Europäischen Parlaments-Ausschüssen on Industry, Research and Energy, on Civil Liberties, Justice and Home Affairs und on the Environment, Public Health and Food Safety angemerkt, wird auf die Besonderheiten klinischer Studien mit kleinen Fallgruppen für Patienten mit seltenen Krank-

63 Art. 32 Abs. 1 lit. e VO-Entwurf: „geringes Risiko und geringe Belastung“.

64 Art. 30 Abs. 1 lit. g VO-Entwurf (Nichteinwilligungsfähige), gleichlautend Art. 31 Abs. 1 lit. g VO-Entwurf (Minderjährige): „die klinische Prüfung ist so konzipiert, dass Schmerzen, Unwohlsein, Angst und alle anderen im Zusammenhang mit der Krankheit und deren Entwicklung vorhersehbarer Risiken so gering wie möglich gehalten werden und sowohl die Risikoschwelle als auch das Ausmaß der Belastung genau festgelegt und ständig überwacht werden.“ In der englischen Version fordert der VO-Entwurf jedoch die Einhaltung des sogenannten Minimalgebotes (Artikel 32 Abs. 1 lit. e VO-Entwurf: „poses a minimal risk, and imposes a minimal burden on“). Vor dem Hintergrund, dass alle Amtssprachen der EU verbindlich sind, können derartige fundamentale Abweichungen zu unterschiedlichen Standards bei der Auslegung in den Mitgliedstaaten führen.

65 In einer Phase I-Studie z. B. durch vorsichtige, aufsteigende Dosisfindung zu erreichen. Die Oviedo-Konvention fordert für Nichteinwilligungsfähige in Art. 6 Abs. 1 entweder unmittelbaren Nutzen oder in Art. 17 Abs. 2 Ziffer i Gruppennützigkeit (Altersgruppe, Krankheitsgruppe) in Verbindung mit minimalen Risiken oder Belastungen lt. Art. 17 Abs. 2 Ziffer ii.

66 Das materielle Schutzniveau für Minderjährige in Art. 31 wird abgesenkt, indem das Erfordernis minimaler Belastungen von einem absoluten zu einem relativen Gebot aufgeweicht wird (Minimierung statt minimal).

67 Vgl. hierzu § 40 Abs. 4 AMG (gesunde Minderjährige); § 41 Abs. 2 AMG (minderjährige Patienten); vgl. auch Kügel/Müller/Hofmann, AMG | AMG § 40 Rn. 98 m.w.N.

68 Gegenwärtig darf in Deutschland rein gruppennützige Arzneimittelforschung zwar an Minderjährigen durchgeführt werden, aber nur solange die Schwelle der „minimalen Risiken und Belastungen“ nicht überschritten wird. Weil die Verordnung zu einer Harmonisierung führen würde, kämen national geltende weiterreichende Schutzvorschriften wie die Bioethikkonvention in einigen EU-Staaten oder das AMG in Deutschland nicht zur Anwendung.

69 „As this definition relates solely to legal incapacity, it excludes other forms of incapacity covered by national legislation to which specific consent rules apply. French law, for example, draws a distinction between persons lacking legal capacity (e.g. persons placed under statutory guardianship or supervision, and minors) and persons who are de facto incapable of giving informed consent (as a result of cognitive impairment). Different provisions apply to these two types of incapacity“ (Opinion of the Committee on the Internal Market and Consumer Protection, Amendment 36, Article 2 – paragraph 2 – point 17).

heiten<sup>70</sup> und mit Mehrfacherkrankungen mit jeweils sehr geringen homogenen Fallzahlen oder auch etwa mit Demenzerkrankungen<sup>71</sup> mit schwierig zu messenden Wirksamkeitsparametern nicht explizit abgestellt. Dies kann zur Folge haben, dass Studien für diese Patienten aufgrund zu geringer Fallzahlen oder aufgrund sehr schwieriger Ex-ante-Beurteilung von Wirksamkeitsparametern nicht zugelassen werden.

#### 2.1.1.4 Risiko durch Differenzierung von Studientypen

Sehr hilfreich dürfte auch die das Risiko widerspiegelnde eindeutige Differenzierung zwischen den Studientypen „klinische Prüfungen“, „minimal-interventionelle klinische Prüfungen“ und „nichtinterventionelle Studien“ sein, auch wenn An-

derungsvorschläge aus den Reihen des Europäischen Parlaments dazu eine unspezifische und damit weniger eindeutige Einteilung des Risikoniveaus statt am Studientyp der Intervention empfehlen.<sup>72</sup>

Die im VO-Entwurf vorgesehene Unterscheidung von „klinische Prüfungen“, „minimalinterventionelle klinische Prüfungen“ und „nichtinterventionelle Studien“ sollte beibehalten werden. Im Gegensatz zum Vorschlag der EU-Parlamentskommissionen on the Environment, Public Health and Food Safety und on the Internal Market and Consumer Protection erlaubt diese Unterscheidung eine jeweils eindeutige Abgrenzung, die beim Vorschlag der Kommissionen nicht gegeben ist: Für minimalinterventionelle klinische Prüfungen könnte die erfreuliche weitere Straffung der administrativen Prozeduren und eine noch weitergehende zeitliche Verkürzung der Bewertung und Genehmigung der Studien aufgrund unklarer Abgrenzung entfallen. Nichtinterventionelle Studien könnten im Gegensatz zum VO-Entwurf von der Verordnung erfasst werden.

<sup>70</sup> „Whereas most clinical trials are implemented for the assessment of therapies consisting of large samples of patient populations, this Regulation should not discriminate patients suffering from rare and ultra-rare diseases and should integrate the specificities of low-prevalence conditions when assessing a trial“ (Opinion of the Committee on Industry, Research and Energy, Amendment 8, Recital 22 a (new)).

„Many rare and ultra-rare diseases are not yet correctly identified or remain partially understood. In clinical trials associating patients affected by such conditions, the knowledge of these illnesses may be significantly improved by the resulting assessment of data. The reporting Member State must have knowledge of this added value“ (Opinion of the Committee on Civil Liberties, Justice and Home Affairs, Amendment 63, Annex 1 – part 2 – point 6 – point 6 a (new)).

„And the prevalence of the condition, especially for rare diseases (defined as severe, debilitating and often life-threatening diseases which affect no more than five persons per 10 000), and ultrarare diseases (defined as severe, debilitating and often life-threatening diseases which meet a prevalence threshold of no more than one affected person per 50 000)“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 92, Article 6 – paragraph 1 – point a – point i – indent 3). „Clinical trial applications shall be prioritised by Member States to improve, where possible, the defined timelines when the clinical trial is related to a condition that is a rare or ultra-rare disease, as defined in the third indent of point (a)(i) of Article 6(1), and, as such, is subject to significant administrative burden due to the extremely small patient populations“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 127, Article 11a (new)).

<sup>71</sup> „In order to improve treatments available for vulnerable groups such as frail or older people, people suffering from multiple chronic conditions, and people affected by mental health disorders, medicinal products which are likely to be of significant clinical value should be fully and appropriately studied for their effects in these specific groups, including requirements related to their specific characteristics and the protection of their health and well-being“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 18, Recital 10a (new)).

<sup>72</sup> „Given that low-intervention-risk clinical trials have only a very limited and temporary adverse effect – if any – on the subject’s health“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 9, Recital 9).

„It is preferable to define the second category of research in terms of the level of risk to the subject rather than the type of intervention. This is in line with the main aim of the proposal for a regulation, namely to develop a risk-based approach. The provisions of the regulation should also be brought into line with those of the Oviedo Convention, ratified by a number of EU Member States, Article 17 of which establishes the concept of ‘minimal risk’“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 58, Article 2 – paragraph 2 – point 3 – introductory part). ‘minimal-risk clinical trials’ (Opinion of the Committee on the Internal Market and Consumer Protection, Amendment 3, Recital 9) poses only a low risk (Opinion of the Committee on the Internal Market and Consumer Protection, Amendment 6, Recital 11) (The amendment seeking to replace the term ‘low-intervention clinical trial’ by the term ‘minimal-risk clinical trial’ applies to the whole text. If it is adopted, changes will have to be made throughout.) It would be better to define the second category of research by the level of risk incurred by the subject rather than the type of intervention. This reflects the main objective of the draft regulation, which is to establish a risk-based approach. Furthermore, the regulation should be brought into line with the provisions of the Oviedo Convention. Article 17 of that convention, which has been ratified by several Member States, contains a definition of the term ‘minimal risk’ (Opinion of the Committee on the Internal Market and Consumer Protection, Amendment 29, Article 2 – paragraph 2 – point 3 – introductory part).

### 2.1.2 Gruppen- und Fremdnützigkeitschance der Forschung an vulnerablen Patienten

#### 2.1.2.1 Verschlechterung des Schutzniveaus für vulnerable Kranke

##### *Unerwünschte Forschung an gesunden Kindern*

Anders als das deutsche AMG lässt der VO-Entwurf das Prinzip des Gruppennutzens uneingeschränkt zu. In Deutschland erlaubt das geltende Arzneimittelrecht nur unter bestimmten Voraussetzungen rein gruppennützige Arzneimittelforschung an Minderjährigen, insbesondere darf die Schwelle der „minimalen Risiken und Belastungen“ nicht überschritten werden.<sup>73</sup> Gruppennützige Forschung ist in der Kinderheilkunde z. B. zur Gewinnung von Normwerten oder zur Dosisfindung notwendig.

Der VO-Entwurf unterscheidet zum einen – anders als das AMG – nicht zwischen gesunden und kranken minderjährigen Prüfungsteilnehmern, während er zum anderen die Interpretation zulässt, dass unter gruppennütziger Forschung sowohl die Krankheits- als auch die Altersgruppe verstanden werden kann.<sup>74</sup> Weil der VO-Entwurf das Prinzip des Gruppennutzens uneingeschränkt zulässt, gilt es also auch bei gesunden Minderjährigen.<sup>75</sup> Das Schutzniveau für Minderjährige würde abgesenkt.

##### *Klinische Studien in Notfällen*

Unabhängig vom Vorliegen einer Eigennutzenchance ermöglicht Art. 32 VO-Entwurf die Durchführung klinischer Studien in Notfällen. In der Konsequenz bedeutet dies, dass die klinische Arzneimittelprü-

fung im Notfall zum Teil aus allein gruppen- oder fremdnützigen Erwägungen durchgeführt werden darf. Dies ist ethisch problematisch, da in Notfällen die Fähigkeit zur Abgabe einer eigenen Willenserklärung zur (weiteren) Teilnahme an einer klinischen Prüfung möglicherweise nicht vorhanden und der rechtliche Vertreter nicht verfügbar ist. Daher muss in dieser Situation eine ärztliche Stellvertreterentscheidung getroffen werden. Diese kann sich dabei nur am Wohl und mutmaßlichem Willen der Patienten orientieren. Wenn keine unmittelbare Eigennutzenchance vorliegt, kann das Einverständnis des Patienten zur (weiteren) Teilnahme an der klinischen Studie nicht vorausgesetzt werden. Deshalb fordert das AMG in dieser Frage zu Recht das Vorliegen einer Eigennutzenchance.<sup>76</sup>

##### *Einbeziehung nicht einwilligungsfähiger Erwachsener*

Der VO-Entwurf erlaubt in Art. 30 – im Unterschied zur in Deutschland geltenden Rechtslage<sup>77</sup> – bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen die Einbeziehung nicht einwilligungsfähiger Erwachsener in rein gruppennützige Studien.<sup>78</sup> Diese Regelung ist zu begrüßen, da gruppennützige Forschung bei nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen z. B. in der Demenzforschung sinnvoll erscheint. Dies gilt allerdings nur, wenn das Krite-

73 Vgl. hierzu und den weiteren Voraussetzungen § 41 Abs. 2 Nr. 2 AMG.

74 Unter Art. 31 Abs. 1 lit. f VO-Entwurf heißt es: „[...] die betreffende Forschung steht entweder unmittelbar im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild, unter dem der Minderjährige leidet, oder kann aufgrund ihrer Beschaffenheit nur mit Minderjährigen durchgeführt werden.“

75 In Abweichung von § 40 Abs. 4 AMG, der eine „persönliche Indiziertheit“ festlegt.

76 Das deutsche Recht erlaubt volljährigen Personen, die grundsätzlich einwilligungsfähig sind, an klinischen Studien teilzunehmen, selbst wenn ihre Einwilligung wegen einer konkreten Notfallsituation nicht eingeholt werden kann (§ 41 Abs. 1 Satz 2 AMG). Die Studie muss dabei mit einer unmittelbaren Eigennutzenchance für sie verbunden sein.

77 Im Gegensatz zur bisherigen Rechtslage in Deutschland würden Kinder und nicht einwilligungsfähige Erwachsene damit gleichgestellt: Das AMG schließt nämlich eine alleinige Gruppennützigkeit als Studienziel bei dauerhaft nicht Einwilligungsfähigen aus. Die Gleichstellung ist allerdings zu begrüßen, denn eine ethische Begründung, nicht einwilligungsfähige Erwachsene *EU-weit* anders zu behandeln als Minderjährige, findet sich nicht.

78 Art. 30 lit. h beinhaltet letztlich zwei Varianten: Grundsätzlich stellt er für nicht einwilligungsfähige Erwachsene auf das Prinzip des Eigennutzens ab. Für den Fall, dass die Studie keine Gesundheitsrisiken verursacht, kann aber auf den Eigennutzen verzichtet werden, dann genügt ein Fremdnutzen, der wegen Art. 30 lit. f ein Gruppennutzen sein muss.

rium „minimales Risiko und Belastung“ erfüllt ist, und nicht wie im VO-Text, „so gering wie möglich“.

### 2.1.3 Fehlen gesetzlicher Festlegungen zur Aufklärung

Abweichend vom deutschen Recht lässt der Entwurf die Aufklärung von Studienteilnehmern durch eine Person zu, die nicht Arzt oder Ärztin ist.<sup>79</sup> Der Arztvorbehalt ist ein Spezifikum des deutschen Rechts; der VO-Entwurf hält sich hingegen an das Vorbild der RL 2001/20/EG und der einschlägigen internationalen Regularien, die die Person des Aufklärenden nicht näher eingrenzen. Ohne eine gesetzliche Festlegung der Voraussetzungen, die eine nichtärztliche Person erfüllen muss, stellt sich jedoch die Frage, wie über die Risiken, die Belastungen und den eventuell zu erwartenden Nutzen wirksam aufgeklärt werden kann, wenn die dafür erforderliche fachliche Ausbildung und Berufserfahrung fehlen.

### 2.1.4 Ausführungen zur Einwilligung

#### 2.1.4.1 Ausnahmeregelungen für Notfallstudien

Die Sonderregelung zur Durchführung klinischer Prüfungen in Notfällen in Art. 32 VO-Entwurf sieht sinnvollerweise generelle Ausnahmen vom Erfordernis einer vorherigen Einwilligung vor, die das AMG bislang ausdrücklich nur für prinzipiell einwilligungsfähige Patienten anerkennt.

Im Interesse des besonderen Schutzes von Patienten in einer Notfallsituation fehlt es wie erwähnt an einer Subsidiaritätsregelung. Zwar bestimmt Art. 32 Abs. 1 lit. d VO-Entwurf, dass die betreffende Forschung in direktem Zusammenhang mit dem Krankheitsbild stehen muss, das die Einholung der Einwilligung nach

Aufklärung unmöglich macht.<sup>80</sup> Dennoch schließt erst eine Subsidiaritätsregelung aus, dass klinische Notfallstudien selbst dann durchgeführt werden, wenn Studien mit Einwilligungsfähigen außerhalb des Notfalls ausreichen würden, die Ziele der klinischen Arzneimittelstudie zu erreichen.

In Notfallsituationen ist es möglich, dass nicht einwilligungsfähige Personen ohne Einwilligung nach Aufklärung in eine klinische Arzneimittelprüfung eingeschlossen werden können, sofern nicht mehr als ein geringes Risiko oder eine geringe Belastung entsteht.<sup>81</sup> Bei nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen muss nach dem VO-Entwurf hierbei eine Eigennutzenchance gegeben sein,<sup>82</sup> wogegen bei Minderjährigen eine direkte Gruppennutzenchance genügt.<sup>83</sup> Eine ethische Begründung für diese widersprüchliche Regelung, nämlich nicht einwilligungsfähige Erwachsene EU-weit anders zu behandeln als Minderjährige, findet sich nicht.

Unter den o.g. Bedingungen erscheint eine klinische Arzneimittelprüfung an nicht einwilligungsfähigen Personen einschließlich Minderjährigen sogar ohne vorheriges explizites Einverständnis<sup>84</sup> der betroffenen Person oder ihres gesetzlichen Vertreters und ohne Einwilligung nach Aufklärung zulässig. Der Patientenschutz in der Notfallsituation

<sup>80</sup> Das AMG bestimmt allerdings konkret: „Kann die Einwilligung wegen einer Notfallsituation nicht eingeholt werden, so darf eine Behandlung, die ohne Aufschub erforderlich ist, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern, umgehend erfolgen. Die Einwilligung zur weiteren Teilnahme ist einzuholen, sobald dies möglich und zumutbar ist.“, Das AMG bindet die Maßnahme also an eine Eigennutzenchance. Dies tut der VO-Entwurf nicht.

<sup>81</sup> Vgl. Art 32 Abs. 1 lit. h VO-Entwurf

<sup>82</sup> Vgl. Art. 30 Abs. 1 lit. h VO-Entwurf: „es gibt Gründe zu der Annahme, dass die Teilnahme an der Prüfung für den nicht einwilligungsfähigen Patienten einen Vorteil zur Folge haben wird, der die Risiken überwiegt, oder überhaupt kein Risiko mit sich bringt.“

<sup>83</sup> Art. 31 Abs. 1 lit. h VO-Entwurf: „der Patientengruppe entsteht aus der klinischen Prüfung zumindest ein gewisser direkter Nutzen.“

<sup>84</sup> Art. 32 Abs. 1 lit. c VO-Entwurf lautet zwar „der Proband hat nach Kenntnis des Prüfers zuvor keine Einwände geäußert“, dies umfasst jedoch nicht das aktive Erfragen von Einwänden.

<sup>79</sup> Gemäß Art. 28 Abs. 1 lit. d VO-Entwurf, nach § 40 Abs. 2 AMG hat die Aufklärung durch einen Arzt, bei zahnmedizinischen Prüfungen durch einen Zahnarzt zu erfolgen.

beschränkt sich nämlich auf eine Widerspruchsregelung.<sup>85</sup> Art. 32 des VO-Entwurfs macht nicht nur eine Aufklärung, sondern auch ein faktisches Einverständnis entbehrlich.

#### 2.1.4.2 Nichtbeachtung der Autonomie von Minderjährigen und nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen

Der Autonomie von Minderjährigen, nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen sowie von Patienten in einer Notfallsituation wird in der gegenwärtig vorliegenden Formulierung des VO-Entwurfs ein zu geringer Stellenwert eingeräumt. So heißt es im VO-Entwurf, dass die Willensbekundung des betroffenen Minderjährigen berücksichtigt<sup>86</sup> und die des nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen beachtet werden<sup>87</sup> und dass in Notfällen dem Prüfer keine zuvor geäußerten Einwände des Probanden gegen die Teilnahme an der klinischen Prüfung bekannt sind.<sup>88</sup> Dies widerspricht der geltenden Rechtsordnung in Deutschland. Das AMG stellt insbesondere bei der Einwilligung durch den gesetzlichen Vertreter auf den mutmaßlichen Willen des Minderjährigen ab bzw. sieht bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen eine zwingende Einwilligung durch den Minderjährigen selbst vor.<sup>89</sup> Anders als im AMG vorgesehen, müsste der Prüfer nicht der Entscheidung eines Minderjährigen, sofern dieser über eine natürliche Einsichts- und Selbstbestimmungsfähigkeit verfügt, folgen bzw. sich nicht, wie nach geltendem Recht, aktiv darum bemühen, den mutmaßlichen Willen des minderjährigen Patienten in Erfahrung zu bringen.

#### 2.1.5 Nicht zugelassenes Prüfpräparat

Der Entwurf lässt die Möglichkeit zu, dass ein in einem Mitgliedstaat nicht zugelassenes Prüfpräparat, welches in einem anderen Mitgliedstaat zugelassen ist, als Kontrollpräparat im Rahmen einer klinischen Arzneimittelstudie im erstgenannten Mitgliedstaat verwendet wird. Die Problematik wird durch Art. 8 Abs. 2 lit. a VO-Entwurf nur weitgehend, jedoch nicht vollständig entschärft, indem dort das Abweichen von nationalen Behandlungsstandards explizit als Grund für die Ablehnung einer Studiengenehmigung anerkannt ist.

Die Verwendung eines nicht zugelassenen Kontrollpräparates<sup>90</sup> kann zu einem erheblichen Gefährdungspotenzial für die Studienteilnehmer führen, da manche Arzneimittel für die vertretbar sichere Anwendung eine erhebliche Erfahrung aufseiten des verordnenden Arztes erfordern, die in einem Mitgliedstaat ohne Zulassung naturgemäß nicht vorliegen kann.

## 2.2 EU-weite Harmonisierung des Probandenschutzes (B)

Wie bereits erwähnt, wäre die Verordnung in vollem Umfang EU-weit rechtsverbindlich, ohne dass es dafür noch einer Umsetzung durch den nationalen Gesetzgeber bedürfte. Im Gegensatz zur RL 2001/20/EG begründet sie keinen bloßen Mindeststandard, sondern nimmt – soweit ihr Regelungsgehalt reicht – eine abschließende Harmonisierung vor. In der Konsequenz bedeutet dies, dass derzeit geltende national höhere Standards mit höherer Schutzwirkung unterlaufen werden.

85 Art. 32 Abs. 1 lit. c VO-Entwurf: „der Proband hat nach Kenntnis des Prüfers zuvor keine Einwände geäußert“.

86 Art. 31 Abs. 1 lit. c VO-Entwurf.

87 Art. 30 Abs. 1 lit. c VO-Entwurf.

88 Art. 32 Abs. 1 lit. c VO-Entwurf.

89 Vgl. § 40 Abs. 4 Nr. 3 AMG.

90 Wenn es sich lediglich um ein in dieser Indikation nicht zugelassenes Präparat handelt, gelten die nachfolgenden Ausführungen nicht.

### 2.3 Rolle der Ethik-Kommission (C)

#### 2.3.1 Abkehr vom Trennungsprinzip zwischen Arzneimittelbehörde und Ethik-Kommission

Eine entscheidende Neuerung des VO-Entwurfs ist die Abkehr von dem Prinzip einer zwingenden Trennung zwischen Arzneimittelbehörde und Ethik-Kommission.

Es liegt nach dem Konzept des VO-Entwurfs in der Regelungsbefugnis der Mitgliedstaaten, ob sie eigenständige und unabhängige Ethik-Kommissionen vorsehen. Zwar definiert der VO-Entwurf das entscheidungsverantwortliche Gremium in Art. 9 in einer Weise, die den üblichen Definitionen einer Ethik-Kommission entsprechen. Er etabliert somit ein „ethikkommissionsartiges“ Gremium unter Herstellung einer weitgehenden Unabhängigkeit seiner Mitglieder, wenngleich unter Verzicht auf den Begriff.

Im Änderungsvorschlag der Europäischen Parlaments-Ausschüsse on the Environment, Public Health and Food Safety wird die Ethik-Kommission entsprechend der Deklaration von Helsinki<sup>91</sup> als unabhängig definiert.<sup>92</sup>

Allerdings wirft dies insbesondere die Frage auf – die der VO-Entwurf nicht beantwortet –, wie die in Art. 9 postulierte generelle Unabhängigkeit des Gremiums von der politischen Ebene gesichert werden kann und soll. Unabhängigkeit und

Eigenständigkeit der Ethik-Kommissionen sind aber eine maßgebliche Grundlage des öffentlichen Vertrauens in die Durchführung klinischer Studien. Eine tatsächliche oder empfundene Abhängigkeit der Ethik-Kommissionen kann zu einem Vertrauensverlust in der Öffentlichkeit führen.<sup>93</sup>

In Deutschland obliegt den unabhängigen Ethik-Kommissionen unter anderem, das Verfahren bezüglich der Aufklärung und der darauf beruhenden Einwilligung zur Teilnahme an einer klinischen Studie zu überprüfen.<sup>94</sup> Bisherige Erfahrungen haben gezeigt, dass dabei von den Ethik-Kommissionen regelmäßig Nachbesserungen angemahnt wurden: Weniger als fünf Prozent der beantragten klinischen Studien erhalten eine zustimmende Bewertung ohne Änderungsaufgaben. Geforderte Nachbesserungen betreffen fast immer den Text der Patienteninformation. Durch den Wegfall einer unabhängigen Ethik-Kommission könnte diese kritische Instanz wegfallen und in der Folge möglicherweise Studienteilnehmer nicht ausreichend informiert werden.

Der Wegfall unabhängiger Ethik-Kommissionen kann außerdem zu einer Beeinträchtigung der Sicherheit der Studienteilnehmer führen. Nach der heutigen Rechtslage obliegt den unabhängigen

91 „Authorisation for conducting a clinical trial by the concerned Member State shall be granted only after examination by the ethics committee concerned in accordance with the World Medical Association’s Declaration of Helsinki“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 79, Article 4 a (new)).

92 „Ethics committee: an independent body in a Member State, consisting of health-care professionals and nonmedical members including at least one well-experienced, knowledgeable patient or patient representative. Its responsibility is to protect the rights, safety, physical and mental integrity, dignity and wellbeing of subjects and to provide public assurance of that protection in full transparency. In cases of clinical trials involving minors, the ethics committee shall include at least one healthcare professional with paediatric expertise“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 64, Article 2 – paragraph 2 – point 10 (new)).

93 Zu den Aufgaben der Ethik-Kommissionen gehört auch, das Vertrauen der Öffentlichkeit, dass in der klinischen Forschung die Rechte, die Autonomie, die Sicherheit und das Wohlergehen der Studienteilnehmer gewährleistet sind, zu erhalten und zu fördern (s. ICH-GCP). Die Berichte über Unregelmäßigkeiten bei der Organvergabe und -transplantation in Deutschland haben nach Angaben der Deutschen Stiftung Organtransplantation zu einem gravierenden Rückgang der Spendenbereitschaft geführt. Fatal wäre ein Rückgang der Bereitschaft, an klinischen Studien teilzunehmen, weil das Vertrauen in die Seriosität der klinischen Forschung durch die Abschaffung unabhängiger Ethik-Kommissionen massiv gestört wird. Diese Befürchtung betrifft Patienten, Probanden und Prüfärzte zugleich. Im Ergebnis würde die klinische Forschung entgegen der Intention des Verordnungsgebers geschwächt.

94 Stellungnahme zum Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG, Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V., 21. August 2012 (online abrufbar unter: <http://www.ak-med-ethik-komm.de/documents/StellungnahmeEUVerordnungklinische-Pruefungen.pdf>).

Ethik-Kommissionen die Beurteilung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der individuellen Abbruchkriterien. Erfahrungsgemäß führt dies nicht selten zu Änderungen in diesen Punkten.

Die Beurteilung der ethischen Aspekte erfolgt nicht mehr umfassend, sondern beschränkt sich auf die „Zustimmung nach Aufklärung“. Dies wird auch vom Europäischen Parlaments-Ausschuss<sup>95</sup> on the Environment, Public Health and Food Safety als unzureichend bemängelt. Die in den eingangs genannten Regelwerken und internationalen Übereinkünften enthaltenen Grundprinzipien zur Förderung des Wohlergehens, der Nutzenchancen und der Autonomie des Studienteilnehmers sowie zur Schadensabwendung bzw. -minimierung für das Individuum werden – im Gegensatz zur jetzigen Situation – nicht mehr beurteilt.

### 2.3.2 Fristenregelung und stillschweigende Genehmigung

Die im VO-Entwurf vorgesehenen unterschiedlichen Fristenstaffelungen für klinische Prüfungen, minimalinterventionelle klinische Prüfungen sowie für neuartige Therapien sind grundsätzlich zweckmäßig. Anders die jeweils konkret vorgeschlagenen Fristen selbst: Auch wenn man von einer Ethik-Kommission eine Beurteilung innerhalb einer begrenzten Zeitspanne erwarten darf, sieht der VO-Entwurf zum Teil zu enge zeitliche Fristen<sup>96</sup> vor. Die Auf-

fassung des Europäischen Parlaments-Komitees<sup>97</sup> on Industry, Research and Energy, die Zeitspanne müsse kompetitiv sein, kann mit dem Zeitaufwand für die notwendige Sorgfalt bei der ethischen Beurteilung unvereinbar sein.

Innerhalb zu kurzer Zeitspannen kann eine Ethik-Kommission – und unter Umständen auch der Antragsteller – keinesfalls in allen Fällen ihre Aufgabe verantwortungsvoll und sachgerecht durchführen.<sup>98</sup> Die von der EU-Kommission vorgeschlagenen sehr kurzen Zeitvorgaben lassen insbesondere erwarten, dass eine ggf. notwendige staatenübergreifende Diskussion nicht gesichert ist. Wie auch vom Europäischen Parlaments-Komitee<sup>99</sup> on the Environment, Public Health and Food Safety angemerkt, ergibt sich die enorme Tragweite dieser Fristenregelungen auch dadurch, dass zu weiten Teilen eine stillschweigende Genehmigung bei Fristablauf vorgesehen ist. Auch muss hier angemerkt werden, dass Wettbewerbsaspekte<sup>100</sup> und Anreizmechanismen<sup>101</sup> in Zusammenhang mit ethischen Beurteilungen keine Rolle spielen sollten. Darin liegt eine erhebliche Gefährdung

95 „Limiting ethic assessment only to the verification of the informed consent procedure is not enough.“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 107, Article 7 – paragraph 1 – subparagraph 1 – point a).

96 Art. 5 Abs. 2 VO-Entwurf: 6 Tage zur Prüfung des Geltungsbereichs; Art.6 Abs. 4 VO-Entwurf: 10 bis 30 Tage für Teil I, der z.B. die „Risiken und Nachteile“ (d.h. eine letztlich ethische Beurteilung durchführen) beurteilen soll; gem. Art.7 Abs. 2 VO-Entwurf: 10 Tage zur Prüfung der Anforderung an die Einwilligung (ethische Beurteilung) (Art.7 Abs. 1a). Eine Entscheidung über die Frage, ob eine Prüfung minimalinterventionell ist, kann eine materielle Prüfung voraussetzen, die innerhalb von sechs Tagen nicht abgeschlossen werden kann. Nach Art. 2 Abs. 3 VO-Entwurf müssen beispielsweise der Inhalt der Zulassung und die Standardbehandlung in betroffenen Mitgliedstaaten ermittelt und der Grad des Risikos und der Belastung für Prüfungsteilnehmer bewertet werden.

97 „The timing between submission and decision must be competitive“ (Opinion of the Committee on Industry, Research and Energy, Amendment 37, Article 14 – paragraph 3 – point a).

98 Zu kurze Fristen dürften nicht zuletzt dazu führen, dass sie von Ethik-Kommissionen/-Gremien mit ehrenamtlichen Mitgliedern nicht mehr bewältigt werden können. Dies kann zu einem Rückzug aus dem Ehrenamt beitragen. Damit ginge wichtige fachliche Expertise bei der Begutachtung von Studien im Austausch gegen eine verstärkte Bürokratisierung verloren.

99 „The concept of tacit authorisation should apply automatically“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 7, Recital 8). „The proposal for a regulation is based on the principle of tacit approval introduced by Directive 2001/20/EC. This principle must be applied in order to ensure compliance with the time limits, which is a prerequisite not only for prompt access to innovative treatment, but also for the safeguarding of the competitiveness of European clinical research“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 112, Article 7 – paragraph 3 a (new)).

100 „The timing between submission and decision must be competitive“ (Opinion of the Committee on Industry, Research and Energy, Amendment 37, Article 14 – paragraph 3 – point a).

101 „The concept of tacit approval will provide a real incentive for those authorising trials to do so on time“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Explanatory statement, Approval times).

der Sicherheit der Studienteilnehmer. Im Übrigen fehlt eine Klarstellung, ob es sich um nach Kalender- oder Arbeitstagen bemessene Fristen handelt.<sup>102</sup>

### 2.3.3 Landessprache

Sämtliche Unterlagen einschließlich Zusammenfassung, Aufklärungstexten und Texten zur Einholung der Zustimmung können in einer Sprache vorgelegt werden, die nicht Landessprache ist oder eine in einer Prüfregion gesprochene Landessprache nicht mit einschließt.<sup>103</sup> Gemäß Art. 26 VO-Entwurf hat es jeder beteiligte Staat in der Hand, die Vorlage von Unterlagen in seiner Landessprache zu verlangen.

Art. 26 Abs. 2 VO-Entwurf stellt allerdings ausdrücklich klar, dass die Erwartung, dass auch z. B. englischsprachige Unterlagen akzeptiert werden, sich gerade nicht auf Dokumente bezieht, die sich an den Studienteilnehmer richten. Daraus ergibt sich, dass auch der VO-Entwurf davon ausgeht, dass das jeweils beteiligte Land zumindest den an die Studienteilnehmer sich richtenden Teil des Antrages in der jeweiligen Landessprache verlangt. Diese Auffassung wird vom Europäischen Parlaments-Komitee<sup>104</sup> on the Environment, Public Health and Food Safety geteilt.

Verlangt der Staat dies jedoch nicht, kann es zur Folge haben, dass weder die Zusammenfassung noch der Aufklärungs-

text noch die Zustimmung zur klinischen Arzneimittelprüfung in der Landessprache oder allen anerkannten Landessprachen oder in den Sprachen wichtiger Minoritäten vorliegen. Aufklärung und Zustimmung müssen erfahrungsgemäß im Rahmen des Beurteilungs- und Zustimmungsverfahrens regelhaft geändert werden.<sup>105</sup> Zudem müssen sie sprachlich dahingehend geprüft werden, ob sie von allen betroffenen Studienteilnehmern oder ihren Sorgeberechtigten verstanden werden können.<sup>106</sup> Beides wird nicht erreicht, wenn die genannten Dokumente nicht in der Landessprache oder den Landessprachen eines jeweiligen Mitgliedstaates oder seiner betroffenen Regionen zur Beurteilung durch die Ethik-Kommission vorliegen müssen.

### 2.3.4 Zweiteilung des Bewertungsberichtes

Der Vorschlag sieht eine Zweiteilung des Bewertungsberichtes<sup>107</sup> vor. Aus der Regelungssystematik ergibt sich, dass der lokale Teil II des Bewertungsberichts regelmäßig finalisiert sein muss, ehe der Ethik-Kommission der Entwurf zu Teil I des Berichts vorliegt. Diese Trennung erschwert die ethische Bewertung des Gesamtantrages, weil die Ergebnisse aus Teil I naturgemäß in die ethische Bewertung einfließen sollten.

## 2.4 Abstimmungsverfahren zwischen den EU-Staaten (D)

Weitere Kritikpunkte betreffen die Aufgabenteilung und das Abstimmungsverfahren zwischen berichterstattendem Land und sonstigen betroffenen Mitgliedstaaten.

<sup>102</sup> Das Problem wird erheblich durch nach Kalendertagen bemessene Fristen verschärft.

<sup>103</sup> Art. 26 VO-Entwurf, Sprachenregelung: „Der betroffene Mitgliedstaat bestimmt, in welcher Sprache das Antragsdossier oder Teile davon abgefasst sein müssen. Dabei ziehen die Mitgliedstaaten für Dokumente, die nicht für die Probanden bestimmt sind, eine in medizinischen Kreisen allgemein verstandene Sprache in Erwägung.“

<sup>104</sup> „It should be left to Member States to establish the language requirements for the application dossier. To ensure that the assessment of the application for authorisation of a clinical trial functions smoothly, Member States should work towards accepting a commonly understood language in the medical field as the language for the documentation not destined to the subject, such as the Patient Information and the Informed Consent Sheet“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 31, Recital 21).

<sup>105</sup> Stellungnahme zum Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG, Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V., 21. August 2012 online abrufbar unter: <http://www.ak-med-ethik-komm.de/documents/StellungnahmeEUVerordnungklinische-Pruefungen.pdf>.

<sup>106</sup> Ebd.

<sup>107</sup> Die Unterteilung erfolgt in einen Teil I und einen Teil II. Letztlich basiert die Trennung auf einer Differenzierung zwischen (zu eng verstandenen) lokalen bzw. ethischen Aspekten und solchen, die einer unionsweiten, kooperativen Bewertung zugänglich sind.

#### 2.4.1 Kritikpunkte bei der Aufgabenteilung

Die Bewertung der Vertretbarkeit für alle teilnehmenden Länder erfolgt nur durch die zuständige Stelle des berichtserstattenden Mitgliedstaates. Dies soll die Abläufe vereinfachen, hat allerdings auch Folgen, die nicht wünschenswert sind. Die alleinige und abschließende Entscheidungskompetenz des berichtserstattenden Mitgliedstaates erstreckt sich – anders als der VO-Entwurf zu suggerieren versucht – auf zentrale ethische Aspekte, nämlich die Würdigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, während der Einfluss der sonstigen betroffenen Staaten sich weitgehend auf die Beurteilung der Aufklärung und der lokalen Prüfstellen beschränkt. Die verbleibenden Ablehnungsmöglichkeiten nach Art. 8 Abs. 2 VO-Entwurf sind restriktiv gefasst und schließen wesentliche Gesichtspunkte nicht ein. Dieses Problem wird dadurch verschärft, dass dieses materielle Prinzip gegenseitiger Anerkennung nicht durch adäquate institutionelle Absicherungen flankiert wird. Die später dargestellte freie Auswählbarkeit des berichtserstattenden Mitgliedstaates durch den Antragsteller verstärkt diese Problematik noch weiter.

Die übrigen betroffenen Mitgliedstaaten sind damit von der ethischen Schlussbewertung der klinischen Arzneimittelprüfung nahezu vollständig ausgeschlossen. Die betroffenen Mitgliedsländer dürfen selbst keine (Rück-) Fragen stellen. Ihre Tätigkeit wird darauf beschränkt, dem berichtserstattenden Mitgliedstaat Anmerkungen zuzuleiten, die dieser „gebührend“ zu berücksichtigen hat. Der Begriff des „gebührenden Berücksichtigens“ schließt ggf. ein, den vorgetragenen Anmerkungen am Ende keine Folge zu leisten. Damit besteht ein Risiko, dass ethische Aspekte, die von den betroffenen nicht berichtserstattenden Mitgliedstaaten vorgetragen werden, nicht hinreichend zur Geltung kommen.

Die nicht berichterstattenden Mitgliedstaaten sind an die Bewertung des berichtserstattenden Mitgliedstaates gebunden, sofern nicht die sehr engen Voraussetzungen des Art. 8 Abs. 2, UAbs. 2 VO-Entwurf zutreffen. Zu diesen gehört die abweichende ethische Bewertung eines betroffenen Mitgliedstaates jedoch nicht.

Damit wird letztlich das Prinzip EU-weiter gegenseitiger Anerkennung medizinethischer Standards eingeführt, obwohl es gute Gründe für die Annahme gibt, dass diese Standards in Wirklichkeit beträchtlich auseinanderfallen.<sup>108</sup>

#### 2.4.2 Kritikpunkte beim Abstimmungsverfahren

Das im VO-Entwurf vorgeschlagene Vorgehen zur Abstimmung zwischen den EU-Mitgliedsländern nimmt die modernen Möglichkeiten der Kommunikationstechnologie nicht in den Blick: Dass es elektronische Medien wie Internet, Telefon- und Videokonferenzen zur zeitsparenden transnationalen Kommunikation gibt, die dem Postweg im Einzelfall sogar zusätzlich an Zuverlässigkeit überlegen sein können, wird im VO-Entwurf nicht explizit berücksichtigt. Dadurch werden die Chancen nicht voll ausgeschöpft, Mitgliedsentscheidungsrechte der Mitgliedsländer der EU bei der Bewertung des Antrags zu stärken, ohne das Genehmigungsverfahren zu verkomplizieren.

<sup>108</sup> In diesem Zusammenhang soll auf die kulturellen und gesetzlichen Unterschiede hingewiesen werden, die in der ethischen Bewertung von medizinisch Erlaubtem und Nicht-Erlaubtem in den einzelnen Mitgliedstaaten bestehen. Folgende Beispiele belegen erhebliche Unterschiede in der gesellschaftlichen Akzeptanz und den gesetzlichen Regelungen, wie sie in den jeweiligen Mitgliedstaaten getroffen wurden: aktive Sterbehilfe, Leihmutterchaft, Prä-Implantationsdiagnostik, Forschung mit humanen embryonalen Stammzellen, Regelungen bei der Organentnahme oder sogenannte Online-Rezepte für Arzneimittel. In einigen Mitgliedstaaten sind durchaus utilitaristisch geprägte Entscheidungen festzustellen. Demzufolge haben die Mitgliedstaaten in der Frage des medizinisch Erlaubten in der Vergangenheit ganz unterschiedliche ethische Entscheidungen getroffen.

## 2.5 Sonstiges (E)

### 2.5.1 Sicherstellung der Finanzierung

Die Notwendigkeit der Finanzierung durch den Sponsor entfällt. Dies entspricht den Forderungen nichtkommerzieller klinischer Prüfer, insbesondere aus dem akademischen Bereich. Allerdings muss gesichert sein, dass eine andere Stelle für die Finanzierung der Studie und eventuell notwendiger Nachsorge aufkommt. Darauf geht der Vorschlag nicht ein. Ohne durchgehende Finanzierung können die Sicherheit der Studienteilnehmer und der Erfolg der Studie gefährdet sein.

### 2.5.2 Problematik länderübergreifender Studien

Bei länderübergreifenden Arzneimittelstudien kann jedes Mitgliedsland als berichterstattendes Land von den Durchführenden der klinischen Arzneimittelstudie festgelegt werden. Dies erlaubt, auf einen berichterstattenden Mitgliedstaat mit niedrigeren Standards auszuweichen, dessen Haltung weniger kritisch ist.

### 2.5.3 Sachlich unzutreffende Formulierungen

Der Verordnungsvorschlag (wie auch das deutsche AMG) benutzt für den erwartbaren Studiengewinn sachlich unzutreffende Formulierungen, die sich vor allem in dem fehlerhaften Begriff des Nutzens widerspiegeln.<sup>109</sup> Korrekt sind Begriffe wie Nutzenchance oder -möglichkeit. Es ist naturgemäß Grundprinzip klinischer Studien, dass die Arzneimittelwirkung und damit ihr Nutzen nicht mit Sicherheit

vorhersehbar sind. Anderenfalls wäre die Studie nämlich weder erforderlich noch gerechtfertigt. Es ist daher sachlich unmöglich, vor Studienbeginn in jedem Fall den „therapeutischen Nutzen“ (VO-Entwurf), „direkten Nutzen“ (AMG<sup>110</sup>) oder „Vorteil“ (VO-Entwurf) zu kennen oder vorherzusagen. Gleichermaßen kann vor Beginn der Studie unbekannt sein, ob das Arzneimittel das Leben der betreffenden Person rettet, ihre Gesundheit wiederherstellt oder ihr Leiden erleichtert. Die Begriffe sind daher sachlich nicht gerechtfertigt. Hingegen muss das Studiendesign – ggf. sogar auf statistischer Grundlage – ausnahmslos geeignet sein, Nutzenchancen oder -möglichkeiten darzustellen.

### 2.5.4 Fehlende Unterscheidung zwischen gesundem Studienteilnehmer und Patient

Der VO-Entwurf unterscheidet nicht zwischen gesundem Studienteilnehmer<sup>111</sup> und Patient, obwohl diese Unterscheidung für die ethische Bewertung von grundlegender Bedeutung ist.

### 2.5.5 Vertreterregelung zur EU-Ansässigkeit des Sponsors

Artikel 70 des VO-Entwurfs fordert nur noch einen „Ansprechpartner“ des Sponsors in der EU, ein Sitz des Sponsors in der EU ist nicht mehr erforderlich.<sup>112</sup> Dies ist nicht vertretbar, denn ein Ansprechpartner kann im Einzelfall nicht zuverlässig sicherstellen, dass dringende behördlich angeordnete Sicherheitsmaßnahmen unverzüglich umgesetzt werden.

109 Art.28 Abs. 1 lit. a VO-Entwurf: „Der erwartete therapeutische Nutzen und der Nutzen für die öffentliche Gesundheit überwiegen die vorhersehbaren Risiken und Nachteile“; Art. 30 Abs.1 lit. h VO-Entwurf: „es gibt Gründe zu der Annahme, dass die Teilnahme an der Prüfung für den nicht einwilligungsfähigen Patienten einen Vorteil zur Folge haben wird“; Art. 31 Abs. 1 lit. h VO-Entwurf: „der Patientengruppe entsteht aus der klinischen Prüfung zumindest ein gewisser direkter Nutzen“. Auch das AMG spricht ausschließlich von „direktem Nutzen“ bzw. von einer Erforderlichkeit, „das Leben der betreffenden Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern“.

110 Im AMG wird z.B. im § 41 Abs. 1 S. 1 sachlich unmöglich gefordert: „Die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels muss nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um das Leben dieser Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern“. Ein Nutzen – nicht eine Nutzenchance – wird definiert.

111 Bevorzugt bei Phase I-Studien (engl.: healthy volunteer).

112 „Ist der Sponsor einer klinischen Prüfung nicht in der EU niedergelassen, benennt er einen in der EU niedergelassenen Ansprechpartner.“ Das heißt, dass im Prinzip ein „Briefkasten“ in der EU reicht.

### 2.5.6 Einschränkung der Rechtsweggarantie

Durch das Genehmigungsverfahren unter der Verantwortung des ggf. ausländischen berichterstattenden Staates müsste in Zukunft bei fehlerhaftem/fahrlässigen Verhalten gegen diesen ausländischen Staat bzw. dessen Behörden geklagt werden (sofern das das Recht des Mitgliedstaates überhaupt erlaubt). Das schränkt die Rechtsweggarantie und deren Wahrnehmung für deutsche Staatsbürger erheblich ein.<sup>113</sup>

### 2.5.7 Problembehaftete Empfehlungen im EU-Bericht

#### *Aufgabe des Einwilligungserfordernisses*

Im Bericht des Europäischen Parlaments vom 7.6.2013 sind einige neue Empfehlungen aufgenommen worden, die zum Teil ihrerseits problematisch sind. Hervorzuheben ist vor allem Änderungsantrag 167 für einen neuen Art. 29 Abs. 3a, der für bestimmte Konstellationen das Einwilligungserfordernis aufgeben und durch ein bloßes Widerspruchsrecht des Patienten ersetzen will. Diese Regelung widerspricht herkömmlichen Grundsätzen deutlich.

#### *Ausschließliche Orientierung am Alter*

Art. 2 (16) VO-Entwurf definiert als nicht einwilligungsfähig u. a. eine Person, die gemäß den nationalen Rechtsvorschriften des betroffenen Mitgliedstaates noch nicht alt genug sei, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen oder zu verweigern. Eine ausschließliche Orientierung am Alter und nicht an der Einsichtsfähigkeit widerspricht verschiedenen Rechtsordnungen (einschließlich der deutschen), die Minderjährigkeit zwar an feste Altersgrenzen binden, Minderjährige jedoch

u. U. als einwilligungsfähig<sup>114</sup> ansehen. So weist das AMG Minderjährigen bei Einsichtsfähigkeit zwar keine volle Einwilligungsfähigkeit zu, allerdings ein Einwilligungsverweigerungsrecht.

<sup>113</sup> Wie will der Staatsbürger eine Klage im Ausland einreichen und erfolgreich durchstehen? Er ist u. a. konfrontiert mit einer fremden Sprache, einem fremden Rechtssystem und ausländischem Gerichtsstand.

<sup>114</sup> Vgl. z.B. § 228 StGB, der die Einwilligungsfähigkeit an die natürliche Einsichts- und Selbstbestimmungsfähigkeit und nicht an das Alter knüpft.

### 3 Empfehlungen (Langfassung)

Die Intention des Entwurfs, das Verfahren zu harmonisieren, zu verkürzen, zu vereinfachen und kostengünstiger zu gestalten, ist zu begrüßen. Ebenso zu begrüßen ist die Einhaltung der generellen Schutzregel für einwilligungsfähige erwachsene Studienteilnehmer (außerhalb von Notfallsituationen), wonach der erwartete Gesamtnutzen der Studie, der sich aus dem Individualnutzen des Teilnehmers und dem Nutzen für die öffentliche Gesundheit/Heilkunde ergibt, die Risiken für den Teilnehmer überwiegen muss. Spezialnormen für spezifische Fallgruppen hingegen sollten geändert werden.

Vor diesem Hintergrund sollte die Verordnung im Hinblick auf die Harmonisierung und Einhaltung von Schutzvorschriften modifiziert werden, um trotz Abbaus der verwaltungstechnischen Anforderungen und verfahrensrechtlichen Genehmigungsvoraussetzungen die strengen Voraussetzungen der klinischen Forschung am Menschen aufrechtzuerhalten. Der VO-Entwurf sollte daher so geändert werden, dass insbesondere die bisher zum Teil international geltenden Standards des Schutzes aller in die klinische Arzneimittelprüfung einzuschließenden Personen – also auch der besonders vulnerablen Gruppen – rechtlich, ethisch und medizinisch nicht grundsätzlich unterschritten werden.<sup>115</sup>

Die zu empfehlenden Änderungen betreffen insbesondere (A) den Probandenschutz besonders vulnerabler Gruppen, (B) die EU-weite Harmonisierung des Probandenschutzes, (C) die Rolle der Ethik-Kommission sowie (D) das Abstimmungsverfahren zwischen den EU-Staaten.

#### 3.1 Probandenschutz (A)

##### 3.1.1 Schutz besonders vulnerabler Prüfungsteilnehmer

Wie auch von der Europäischen Parlaments-Kommission<sup>116</sup> on the Environment, Public Health and Food Safety angemerkt, bedürfen die Autonomie, das Wohlergehen und die Eigennutzenchance von besonders vulnerablen Prüfungsteilnehmern wie Minderjährigen und dauerhaft nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen sowie Patienten in Notfallsituationen eines erhöhten Schutzes.

<sup>116</sup> „Incapacitated subjects, minors, pregnant and breast-feeding women, and where the law of the Member State concerned allows, persons deprived of liberty, as well as subjects with specific needs require additional protection measures. Existing rules and international standards, in particular the provisions of the Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research of the Council of Europe should be upheld and integrated into this Regulation in order to guarantee a high level of protection for those subjects with specific needs throughout the Union“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 32, Recital 22).  
 „A clinical trial on persons deprived of liberty may be conducted only where, in addition to conditions set out in Article 28, all of the following conditions are fulfilled: (a) the national law of the Member State concerned allows research on persons deprived of liberty; (b) the clinical trial poses a minimal risk to, and imposes a minimal burden on, the subject; (c) no incentives or financial inducements are given except compensation for participation in the clinical trial, which shall be strictly limited to conditions making good the expenses incurred. 2. Informed consent shall be sought from the subject or his or her legal representative as decided upon by the national law of the Member State concerned“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 188, Article 31 b (new)).  
 „A clinical trial on subjects with specific needs may be conducted only where, in addition to the conditions set out in Article 28, all of the following conditions are fulfilled: (a) it has been assessed and duly justified whether and what specific needs the subject has; (b) the subject has received all relevant information from professionals trained or experienced in working with subjects with specific needs regarding the trial, the risks and the benefits; (c) no incentives or financial inducements are given except compensation for participation in the clinical trial, which shall be strictly limited to conditions making good the expenses incurred; (d) such research either relates directly to a medical condition from which the subject concerned suffers or it is relevant to the population group with specific needs; (e) the clinical trial has been designed to minimise pain, discomfort, fear and any other foreseeable risk in relation to the disease and developmental stage, and both the risk threshold and the degree of distress are specially defined and constantly observed; (f) some direct benefit for the group of patients is expected to be obtained from the clinical trial. 2. The subject shall take part in the consent procedure in a manner catering for, where necessary, his or her specific needs, situation and capacity“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 189, Article 31 c (new)).

<sup>115</sup> Vgl. auch den Antrag der Bundestagsfraktionen „EU-weite Regelungen zur Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln – Schutz der Teilnehmerinnen und Teilnehmer sicherstellen“ vom 29./30.1.2013, Drucksache 17/12183 bzw. 17/12184 (online abrufbar unter: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/17/121/1712183.pdf>).

### 3.1.1.1 Schutz für Minderjährige und nicht einwilligungsfähige Erwachsene

Für Patientenstudien mit Eigennutzenchance (auch mit Minderjährigen oder dauerhaft nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen) sollte – mit Ausnahme von Notfallsituationen – unverändert das im VO-Entwurf vorgesehene relative Gebot der Minimierung mit möglichst wenig Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken vorgesehen werden. Notfallstudien sollten nur bei Eigennutzenchance<sup>117</sup> erlaubt sein. Das im VO-Entwurf für Notfallstudien vorgeschlagene absolute Gebot minimaler Risiken und Belastungen in Gestalt sehr geringfügiger und vorübergehender Beeinträchtigungen der Gesundheit und des Wohlbefindens sollte unverändert gelten.

### 3.1.1.2 Erfordernis einer Subsidiaritätsregelung

Empfohlen wird die durchgängige ethische Orientierung des Schutzes von Minderjährigen, dauerhaft nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen sowie Patienten in Notfallsituationen am Subsidiaritätsprinzip: Wie auch vom Europäischen Parlaments-Ausschuss on the Environment, Public Health and Food Safety angeregt, sollten klinische Arzneimittelstudien an nicht einwilligungsfähigen Kranken nur dann durchgeführt werden dürfen, wenn Studien mit Einwilligungsfähigen nicht ausreichen, die Ziele der klinischen Arzneimittelstudie zu erreichen.<sup>118</sup> Die Nichteinwilligungsfähigkeit in der Notsituation muss auf den klinischen Zustand, unter dem der Studienteilnehmer leidet, zurückzuführen sein.<sup>119</sup> Ebenso müs-

sen Studien, die der Validierung von Daten dienen, unbedingt erforderlich sein.

### 3.1.1.3 Erleichterte Zulassung für klinische Studien zu seltenen Erkrankungen

Entsprechend den Anmerkungen der Europäischen Parlaments-Ausschüsse<sup>120</sup> on Industry, Research and Energy, on Civil Liberties, Justice and Home Affairs und on the Environment, Public Health and Food Safety sollten Patientenstudien mit spezifischen Arzneimitteln<sup>121</sup> für Betroffene mit seltenen Krankheiten explizit auch dann durchgeführt werden können, wenn der vorhersehbare eingeschränkte Aussagekraft der Studie aufgrund der niedrigen Fallzahl eine begründete Nutzenchance für die an der Studie teilnehmenden Kranken und ihrer Gruppe gegenübersteht. Eine Nutzenchance ist anzunehmen, wenn die Prüfer umfassende Erfahrungen mit der seltenen Krankheit haben. Alternativ sollten Krankheitsbelastung, Nutzenchance-Risiko-Analysen, Wirksamkeitsparameter und weitere Besonderheiten der seltenen Krankheit zusätzlich zu der niedrigen Fallzahl abgewogen werden. Auf gleiche Weise sollten klinische Prüfungen für Kranke mit Mehrfacherkrankungen mit

<sup>117</sup> Dass die klinische Arzneimittelprüfung im Notfall zum Teil aus allein gruppennützigen Erwägungen durchgeführt werden darf, ohne dass die Möglichkeit eines Eigennutzens der betroffenen Person vorliegen muss, widerspricht der gegenwärtigen Rechtssituation in Deutschland.

<sup>118</sup> „(h a) the research is necessary to promote the health of the population concerned by the trial and cannot instead be performed on a capacitated subject“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 174, Article 30 – paragraph 1 – point h a (new)).

<sup>119</sup> Zu den Auflagen des Art. 32 Abs. 1 lit. d VO-Entwurf gehört auch, dass die klinische Prüfung in einem solchen Fall unmittelbar das Krankheitsbild betreffen soll: „die betreffende Forschung steht in direktem Zusammenhang mit dem Krankheitsbild, das die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung und die Bereitstellung der Informationen unmöglich macht“.

<sup>120</sup> „Whereas most clinical trials are implemented for the assessment of therapies consisting of large samples of patient populations, this Regulation should not discriminate patients suffering from rare and ultra-rare diseases and should integrate the specificities of low-prevalence conditions when assessing a trial“ (Opinion of the Committee on Industry, Research and Energy, Amendment 8, Recital 22 a (new)).

„Many rare and ultra-rare diseases are not yet correctly identified or remain partially understood. In clinical trials associating patients affected by such conditions, the knowledge of these illnesses may be significantly improved by the resulting assessment of data. The reporting Member State must have knowledge of this added value“ (Opinion of the Committee on Civil Liberties, Justice and Home Affairs, Amendment 63, Annex 1 – part 2 – point 6 – point 6 a (new)).

„...and the prevalence of the condition, especially for rare diseases (defined as severe, debilitating and often life-threatening diseases which affect no more than five persons per 10 000), and ultrarare diseases (defined as severe, debilitating and often life-threatening diseases which meet a prevalence threshold of no more than one affected person per 50 000)“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 92, Article 6 – paragraph 1 – point a – point i – indent 3).

„Assessment report on clinical trials in the field of rare and ultra-rare diseases“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 114, Article 7 a (new)).

<sup>121</sup> Sogenannte „orphan drugs“. Definitorisch wird empfohlen, ein Arzneimittel als „orphan drug“ zu bezeichnen, wenn es den „EU orphan regulations“ entspricht.

sehr geringen homogenen Fallzahlen oder auch etwa mit Demenzerkrankungen mit schwierig zu beurteilenden Wirksamkeitsparametern ermöglicht werden.

### 3.1.2 Gruppen- und fremdnützige Forschung

#### 3.1.2.1 Angemessenes Schutzniveau für vulnerable Kranke

Ohne rein gruppen- oder fremdnützige Forschung an gesunden und kranken Probanden können wichtige medizinische Erkenntnisse nicht gewonnen werden. Aus ethischer Sicht sind solche Arzneimittelversuche zwar nicht unbedenklich, da sie nicht durch ein medizinisches Eigeninteresse des Studienteilnehmers ausgeglichen werden. Im Gegensatz zur Auffassung des EU-Parlamentarsausschusses on the Environment, Public Health and Food Safety (vgl. Fußnote 8) können sie jedoch unter dem Gesichtspunkt einer minimalen solidarischen Duldungspflicht, ergänzt um die vorherige Einwilligung, legitimiert werden, die beim Minderjährigen und beim nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen von dem gesetzlichen Vertreter erteilt wird, der an das Wohl des Betroffenen gebunden ist.<sup>122</sup> Rechtliche Grundlage müssen strenge Kriterien der EU-Verordnung sein.

Wenn allerdings für besonders verwundbare Teilnehmergruppen von Kranken (Minderjährige, nicht einwilligungsfähige Erwachsene, Patienten in Notfallsituationen) keine Eigennutzenchance besteht, ist eine Einbeziehung in rein gruppennützige Forschung nur bei einem minimalen Risiko oder einer minimalen Belastung zu rechtfertigen.<sup>123</sup> Ohne Eigennutzenchance sollte daher für

besonders vulnerable Patienten ein Minimalrisiko oder eine minimale Belastung als Schwelle festgelegt werden (absolutes Gebot des Minimalen). Zwar resultiert daraus für gesetzliche Vertreter nicht einwilligungsfähiger Erwachsener und Kinder eine Einschränkung ihrer Autonomie (nämlich auch bei hohen Risiken oder hohen Belastungen zustimmen zu dürfen). In diesem Konfliktfall zwischen Autonomie und Wohlergehen sollte bei reinem Gruppennutzen das Wohlergehen der anvertrauten Person Vorrang vor der Autonomie des gesetzlichen Vertreters haben.

Daraus ergibt sich weiterhin, dass die Zulassung klinischer Arzneimittelstudien mit alleiniger Gruppennutzenchance auch mit dauerhaft nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen empfohlen wird. Wie bei Minderjährigen sollten sich die Untersuchungen auf Studien mit minimalen Risiken und Belastungen, d.h. sehr geringfügige und vorübergehende Beeinträchtigungen der Gesundheit und des Wohlbefindens, beschränken (absolutes Gebot des Minimalen).<sup>124</sup> Dadurch würden Kinder und nicht einwilligungsfähige Erwachsene in Deutschland im Gegensatz zur bisherigen Rechtslage gleichgestellt. Die Gleichstellung ist zu begrüßen, denn eine ethische Begründung, nicht einwilligungsfähige Erwachsene EU-weit anders zu behandeln als Minderjährige, findet sich nicht.

Forschung mit reinem Gruppennutzen sollte für gesunde Minderjährige verboten werden.

Beibehalten werden sollte das dem VO-Entwurf zugrunde liegende Prinzip, dass eine klinische Studie mit einwilligungsfähigen Erwachsenen auch ohne Eigennutzenchance bei reiner Gruppen- und Fremdnutzenchance möglich sein soll und dabei nicht durch die Grenze des

<sup>122</sup> Für Minderjährige und nicht einwilligungsfähige Erwachsene dabei nur bei gruppennütziger Forschung.

<sup>123</sup> Etwas abweichend die Auffassung des Committee on the Internal Market and Consumer Protection: „For example, in cases where the research needs to start without delay and there is reason to expect that the potential benefit to the subject of taking part in the clinical trial outweighs the risks or the subject's participation entails only a minimal risk, it should be possible for the clinical trial to begin without his or her prior consent“ (Opinion of the Committee on the Internal Market and Consumer Protection, Amendment 17, Recital 23).

<sup>124</sup> Der VO-Entwurf sieht in Art. 30 h für rein gruppennützige Studien ein Nullrisikogebot vor. Dieses sollte durch die Schutzbestimmung „minimales Risiko/minimale Belastung“ ersetzt werden.

minimalen, sondern nur des verhältnismäßigen Risikos begrenzt wird<sup>125</sup> (relatives Gebot der Minimierung).

### 3.1.3 Gesetzliche Festlegungen zur Aufklärung

Eine Aufklärung sollte ausschließlich durch einen (Zahn-) Arzt oder eine (Zahn-) Ärztin oder durch eine für die Aufklärung vergleichbar qualifizierte und diesbezüglich zertifizierte medizinische Fachkraft erfolgen.<sup>126</sup> Die Qualifizierung sollte gesetzlich geregelt sein und die Standards vergleichbar einer ärztlichen Aufklärung sicherstellen. Das Schutzniveau für den Studienteilnehmer darf dadurch nicht abgesenkt werden. Dadurch kann zu einer EU-weiten Harmonisierung beigetragen werden. Damit würde allerdings der in Deutschland bestehende Arztvorbehalt aufgehoben. Die Forderung nach einer gesetzlichen Regelung von Qualifizierung und Zertifizierung der Fachkräfte soll eine nachvollziehbare Kompromisslösung aufzeigen. Einen nationalen Arztvorbehalt über eine allgemeine oder spezielle Öffnungsklausel in der Verordnung abzusichern, würde einer Harmonisierung entgegenstehen.

### 3.1.4 Regelungen zur Einwilligung

#### 3.1.4.1 Grundsätzliches Schriftformerfordernis

Die Einwilligung muss grundsätzlich schriftlich erfolgen. Als Ausnahme sollte

die – schriftlich festgehaltene – Zustimmung vor unabhängigen Zeugen zulässig sein, wenn der Kranke seine Zustimmung nicht schriftlich erteilen kann.

#### 3.1.4.2 Ausnahmeregelungen für Notfallstudien

Die Arzneimittelforschung in und für Notfallsituationen an vorübergehend einwilligungsunfähigen Erwachsenen und an Minderjährigen sollte nicht unangemessen behindert werden. Ohne Einwilligung der betroffenen Person oder ihres gesetzlichen Vertreters sollte eine klinische Arzneimittelprüfung allerdings nur dann zulässig sein, wenn eine plötzliche schwerwiegende Änderung des Gesundheitszustandes die Durchführung der rechtlich wirksamen Einwilligungsprozedur unmöglich macht. Dabei muss von einer mutmaßlichen Einwilligung des Betroffenen bzw. seines gesetzlichen Vertreters ausgegangen werden können. Dazu muss sich der Prüfer aktiv darum bemühen, den mutmaßlichen Willen des vorübergehend oder dauerhaft nicht einwilligungsfähigen Patienten in Erfahrung zu bringen.

Um der Situation eines akuten Notfalls gerecht zu werden, in der eine Einwilligung ohne Aufschub nicht einholbar ist, sollte es in diesem Spezialfall ausreichen, wenn die Einwilligung des Patienten oder gesetzlichen Vertreters erst anschließend und sobald wie möglich eingeholt wird (Art. 32 Abs. 2 lit. a VO-Entwurf). Gleichzeitig müssen Chancen bestehen, das Leben des Betroffenen zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu lindern. Zudem sollte nicht mehr als ein minimales Zusatz<sup>127</sup>-Risiko oder eine minimale Zusatzbelastung für den Betroffenen erkennbar sein.

<sup>125</sup> Eine generelle Beschränkung fremd- bzw. gruppennütziger Studien/Untersuchungen auf minimale Risiken und Belastungen kennen RL 2001/20/EG und AMG nicht, auch nicht bei Patienten (vgl. § 41 Abs. 1 Nr. 2 AMG für gruppennützige Studien an Erwachsenen). Vgl. auch Art. 6 Abs. 2 des Zusatzprotokolls zur Bioethik-Konvention: Dort ist der Fall fehlenden Eigennutzens zwar explizit angesprochen, aber die Grenze gerade nicht bei minimal, sondern bei acceptable risks gesetzt.

<sup>126</sup> Zum Beispiel eine für die Aufklärung weiterqualifizierte sogenannte Study Nurse. Die Zertifizierung stellt sicher, dass die Qualifikation für die Durchführung der Aufklärung der eines ärztlichen Prüfers entspricht. Allerdings ist fraglich, ob diese Lösung innerhalb Deutschlands mehrheitsfähig wäre. Sicher könnte die Zertifizierungslösung nicht die arzt-spezifische medizinische Qualifikation gewährleisten, die das (plausible) Hauptargument für den Arztvorbehalt darstellt. Es geht dabei ja weniger um kommunikative Vermittlungstechniken als um das nötige Fachwissen, um zuverlässig über die medizinischen Nutzen-Risikofaktoren der Studie aufklären zu können. Die Ausweitung des Personenkreises widerspricht auch dem kürzlich in Kraft getretenen Patientenrechtegesetz z. B. im § 630 e.

<sup>127</sup> Insbesondere bei besonders schwerwiegenden Erkrankungen oder Verletzungen kann man das Maß an akzeptablen Zusatzrisiken/Belastungen an den Risiken des Krankheitszustandes und der Outcome-Qualität der Standardtherapie und den unter der neuen Therapie zu erwartenden Risiken und Ergebnisse abwägen und bemessen.

### 3.1.4.3 Beachtung der Autonomie von Minderjährigen und nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen

Minderjährige und nicht einwilligungsfähige Erwachsene<sup>128</sup> sollten entsprechend ihrer Urteilsfähigkeit bei der vom gesetzlichen Vertreter zu erteilenden Einwilligung zur Studienteilnahme einbezogen werden.<sup>129</sup> Sofern eine minderjährige Person in der Lage ist, die Aufklärung zu beurteilen und sie mit der Teilnahme an einer klinischen Prüfung nicht einverstanden ist, muss sie von der klinischen Prüfung ausgeschlossen werden. Wie im deutschen Recht soll bei einwilligungsfähigen Minderjährigen auch das Vorliegen einer positiven

Einwilligung verlangt werden. Damit wird empfohlen, für die EU über die Grundsätze für die Einwilligung des Art. 29 ff. VO-Entwurf hinauszugehen und eine klare Bindung (statt bloßer „Berücksichtigung“) an den Widerspruch einsichtsfähiger Minderjähriger vorzusehen. Diese Forderung ist sinnvollerweise auf einwilligungsunfähige Erwachsene zu übertragen.<sup>130</sup>

Dauerhaft nicht einwilligungsfähige Erwachsene dürfen ohne vorherige Einwilligung nach Aufklärung des gesetzlichen Vertreters ausnahmslos nicht in eine Studie eingeschlossen werden.

### 3.1.5 Nicht zugelassenes Präparat

Ein in einem Mitgliedstaat nicht zugelassenes Präparat darf in diesem Mitgliedstaat explizit nicht als Kontrollpräparat verwendet werden.<sup>131</sup>

## 3.2 EU-weite Harmonisierung des Probandenschutzes (B)

Da die geplante EU-Verordnung in den Mitgliedstaaten rechtlich verbindlich sein wird, müssen die Voraussetzungen und das Schutzniveau der Arzneimittelforschung am Menschen einheitlich hoch sein. Niedrigere Schutzstandards müssen ausgeschlossen werden. Soweit bisher weitergehende nationale Schutzvorschriften nicht mehr greifen, sollten die höchsten nationalen Schutzstandards – in Deutschland etwa des Arzneimittelgesetzes – grundsätzlich nicht unterschritten werden. Um das wünschenswerte Schutzniveau zu erreichen, muss der VO-Entwurf deshalb verschärft werden. Stattdessen hilfsweise eine Öffnungsklausel einzuführen, wird grundsätzlich

<sup>128</sup> Vgl. hierzu die Auffassung des Committee on the Environment, Public Health and Food Safety: „A clinical trial on persons deprived of liberty may be conducted only where, in addition to conditions set out in Article 28, all of the following conditions are fulfilled: (a) the national law of the Member State concerned allows research on persons deprived of liberty; (b) the clinical trial poses a minimal risk to, and imposes a minimal burden on, the subject; (c) no incentives or financial inducements are given except compensation for participation in the clinical trial, which shall be strictly limited to conditions making good the expenses incurred. 2. Informed consent shall be sought from the subject or his or her legal representative as decided upon by the national law of the Member State concerned“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 188, Article 31 b (new)). „A clinical trial on subjects with specific needs may be conducted only where, in addition to the conditions set out in Article 28, all of the following conditions are fulfilled: (a) it has been assessed and duly justified whether and what specific needs the subject has; (b) the subject has received all relevant information from professionals trained or experienced in working with subjects with specific needs regarding the trial, the risks and the benefits; (c) no incentives or financial inducements are given except compensation for participation in the clinical trial, which shall be strictly limited to conditions making good the expenses incurred; (d) such research either relates directly to a medical condition from which the subject concerned suffers or it is relevant to the population group with specific needs; (e) the clinical trial has been designed to minimise pain, discomfort, fear and any other foreseeable risk in relation to the disease and developmental stage, and both the risk threshold and the degree of distress are specially defined and constantly observed; (f) some direct benefit for the group of patients is expected to be obtained from the clinical trial. 2. The subject shall take part in the consent procedure in a manner catering for, where necessary, his or her specific needs, situation and capacity“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 189, Article 31 c (new)).

<sup>129</sup> Vgl. hierzu die Auffassung des Committee on the Internal Market and Consumer Protection: „The incapacitated subject has received adequate information in relation to his or her capacity for understanding regarding the trial, the risks and the benefits; (b) the incapacitated subject has received adequate information in relation to his or her capacity for understanding regarding the trial, the risks and the benefits from the investigator or his/her representative, in accordance with the legislation of the Member State concerned“ (Opinion of the Committee on the Internal Market and Consumer Protection, Amendment 81, Article 30 – paragraph 1 – point b).

<sup>130</sup> So auch § 41 Abs. 3 Nr. 2 i.V.m. § 40 Abs. 4 Nr. 3 S. 3 AMG.

<sup>131</sup> Wenn es sich lediglich um ein in dieser Indikation nicht zugelassenes Präparat handelt, soll dieses Verbot nicht gelten.

nicht empfohlen.<sup>132</sup> Eine Öffnungsklausel würde einer EU-weiten Harmonisierung entgegenstehen und sie würde zwingend eine Änderung des vorgesehenen Genehmigungsverfahrens verlangen.

Entsprechend den Vorschlägen des Europäischen Parlaments-Ausschusses on the Environment, Public Health and Food Safety sollte eine Arzneimittelzulassung in der EU bei Studiendurchführung außerhalb der EU nur dann erfolgen, wenn die gleichen ethischen Prinzipien wie in der EU-Verordnung eingehalten wurden.<sup>133</sup>

Es wird daher empfohlen, die strengen Voraussetzungen der Forschung am Menschen in der Verordnung selbst zu formulieren, um EU-weit ein einheitlich hohes Schutzniveau zu erreichen.<sup>134</sup> Sollte die Verordnung die strengen Voraussetzungen der Forschung am Menschen allerdings nicht selbst formulieren, dann sollte – wie auch von den Europäischen

Parlaments-Ausschüssen<sup>135</sup> on the Internal Market and Consumer Protection, on Industry, Research and Energy und on the Environment, Public Health and Food Safety angeregt – die Verordnung es zu lassen, dass Mitgliedstaaten für ihr Territorium höhere Schutzrechte als die der Verordnung einführen<sup>136</sup> (Öffnungsklausel; z. B. für besondere Gruppen wie Minderjährige oder nicht einwilligungsfähige Erwachsene). Nicht zuletzt für diesen Fall sollte nach Auffassung des Europäischen Parlaments-Komitees<sup>137</sup> on the Environment, Public Health and Food Safety jedenfalls die angeregte Plattform zum Austausch der Ethik-Kommissionen umgesetzt werden.

### 3.3 Rolle der Ethik-Kommission (C)

#### 3.3.1 Eigenständigkeit und Unabhängigkeit

Die bisherigen Regelungen einer Beurteilung durch eine unabhängige Ethik-Kommission müssen im Grundsatz bei-

132 Vgl. hierzu die Auffassung des Committee on Industry, Research and Energy: „compliance with national law related to ethics.“ (Opinion of the Committee on Industry, Research and Energy, Amendment 28, Article 7 – paragraph 1 – subparagraph 1 – point a (new)).

133 „Where the clinical trial referred to in paragraph 4 has been conducted outside the Union, it shall comply with this Regulation and respect the ethical principles of the World Medical Association’s Declaration of Helsinki, and the International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects by the Council for International Organizations of Medical Sciences, as regards subject rights, safety and well-being, and the reliability and robustness of data generated in the clinical trial.  
Justification  
Clinical trials in third countries should apply the same standards of safety and protection of patients as in the EU, so that the safety and well-being of participants always prevails over all other interests. ‘Equivalence’ leaves too much open to interpretation. The ethical principles of the Declaration of Helsinki and the CIOMS guidelines should be respected by all studies, including those conducted outside the EU“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 149, Article 25 – paragraph 5).

134 Die Einbindung spezialgesetzlicher Regelungen wie z. B. in Deutschland zum Strahlenschutz bei arzneimittelstudienbedingter Strahlenexposition (Röntgenaufnahmen, Computertomographie) ist offensichtlich geregelt. Sie richtet sich hinsichtlich des Strahlenschutzes nach der Öffnungsklausel in Art. 87 VO-Entwurf, die bestimmt, dass die diesbezüglichen speziellen Genehmigungstatbestände unberührt bleiben. Diese sind ihrerseits unionsrechtlich harmonisiert.

135 „compliance with more restrictive national provisions than those laid down in this Regulation relating to subjects’ protection in clinical trials involving vulnerable persons as defined by national Law“ (Opinion of the Committee on the Internal Market and Consumer Protection, Amendment 56, Article 7 – paragraph 1 – subparagraph 1 – point a (new)).

„Where the clinical trial concerns other categories of subjects who are considered vulnerable under national law, the application to conduct the clinical trial shall be assessed on the basis of the national law of the Member States concerned“ (Opinion of the Committee on the Internal Market and Consumer Protection, Amendment 69, Article 10 – paragraph 2 a (new)).  
„compliance with national law related to ethics“ (Opinion of the Committee on Industry, Research and Energy).  
„The regulation proposal must take into account Member States’ diversity in ethical assessment for the protection of the subjects, a principle that is respected by various international instruments eg. the Declaration of Helsinki and the Oviedo Convention on Human Rights and Biomedicine“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 107, Article 7 – paragraph 1 – subparagraph 1 – point a).

136 In diesem Zusammenhang soll noch einmal auf die oben diskutierten kulturellen und gesetzlichen Unterschiede hingewiesen werden, die in der ethischen Bewertung von medizinisch Erlaubtem und Nicht-Erlaubtem in den einzelnen Mitgliedstaaten bestehen. Sollte also eine Harmonisierung des VO-Entwurfs auf hohem Schutzniveau nicht erreichbar sein, kommt der alternativen Öffnungsklausel erhebliche Bedeutung zu.

137 „In order to bring clarity and consistency into the ethical review of clinical trials, without imposing the burden of full harmonisation, the Commission should set up a platform to encourage cooperation and the sharing of best practices between ethics committees. Participation in this platform should be voluntary“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 27, Recital 14 b (new)).

behalten und in einem eigenen Artikel zusammengefasst werden.

### 3.3.2 Zertifizierung für EU-weit hohe Standards

Um das Vertrauen der Öffentlichkeit und damit entsprechend der Intention des Verordnungsgebers die klinische Forschung in Europa nachhaltig zu stärken, muss in jedem beteiligten Mitgliedstaat eine eigenständige, unabhängige und zertifizierte Ethik-Kommission beteiligt werden.<sup>138, 139</sup> Auch im Änderungsvorschlag des Europäischen Parlaments-Ausschusses on the Environment, Public Health and Food Safety wird – wie bereits erwähnt – die Ethik-Kommission als entsprechend der

Deklaration von Helsinki<sup>140</sup> und damit als explizit unabhängig definiert.<sup>141</sup>

Eine Ethik-Kommission jedes betroffenen Staates muss zudem umfassend beteiligt sein<sup>142,143</sup>, d.h. die Prinzipien zur Förderung des Wohlergehens, der Nutzenchancen und der Autonomie des Studienteilnehmers sowie zur Schadensabwendung bzw. -minimierung für das Individuum sollen beurteilt werden. Bildung und Tätigkeit jeder Ethik-Kommission müssen gesetzlich geregelt sein.<sup>144</sup> Die Zertifizierung dient der EU-weiten Sicherstellung einer Harmonisierung der ethischen Bewertung entsprechend der geforderten gesetzlichen Regelung.

Zulassungsbehörden und Ethik-Kommissionen sollte ausreichend Zeit für eine sorgfältige Prüfung und Bewertung gegeben werden. Gleichzeitig sollten geeignete Fristen, bemessen in Arbeitstagen, bis zum Abschluss der Prüfungsbewertung gesetzt werden. Für beteiligte

138 Vgl. hierzu bspw. die Ausführungen der Deklaration von Helsinki (15), in der eine eigenständige Bewertung durch eine Ethik-Kommission unabhängig von der behördlichen Bewertung gefordert wird.

139 „(14a) ‘Ethics Committee’: an independent body in a Member State, consisting of healthcare professionals and non-medical members, whose responsibility it is to protect the rights, safety and wellbeing of subjects involved in a trial and to provide public assurance of that protection, by, among other things, expressing an opinion on the trial protocol, the suitability of the investigators and the adequacy of facilities, and on the methods and documents to be used to inform trial subjects and obtain their informed consent“ (Opinion of the Committee on Industry, Research and Energy, Amendment 16, Article 2 – paragraph 2 – point 14 a (new)).  
„Ethics committee’: an independent body in a Member State, consisting of health-care professionals and nonmedical members including at least one well-experienced, knowledgeable patient or patient representative. Its responsibility is to protect the rights, safety, physical and mental integrity, dignity and wellbeing of subjects and to provide public assurance of that protection in full transparency. In cases of clinical trials involving minors, the ethics committee shall include at least one healthcare professional with paediatric expertise“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 64, Article 2 – paragraph 2 – point 10 a (new)).  
„Authorisation for conducting a clinical trial by the concerned Member State shall be granted only after examination by the ethics committee concerned in accordance with the World Medical Association’s Declaration of Helsinki“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 79, Article 4 a (new)).  
„The Union should show due respect for human rights, patient safety, and high standards of ethical scrutiny, by reintroducing independent ethics committees in the Regulation“ (Opinion of the Committee on Industry, Research and Energy, Short Justification)  
„The Union should show due respect for human rights, patient safety, and high standards of ethical scrutiny, by reintroducing independent ethics committees in the Regulation“ (Opinion of the Committee on Industry, Research and Energy, Short Justification)  
„In the assessment, the view of an independent Ethics Committee shall be taken into account“ (Opinion of the Committee on Industry, Research and Energy, Amendment 32, Article 9 – paragraph 3).

140 „Authorisation for conducting a clinical trial by the concerned Member State shall be granted only after examination by the ethics committee concerned in accordance with the World Medical Association’s Declaration of Helsinki“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 79, Article 4 a (new)).

141 „Ethics committee: an independent body in a Member State, consisting of health-care professionals and nonmedical members including at least one well-experienced, knowledgeable patient or patient representative. Its responsibility is to protect the rights, safety, physical and mental integrity, dignity and wellbeing of subjects and to provide public assurance of that protection in full transparency. In cases of clinical trials involving minors, the ethics committee shall include at least one healthcare professional with paediatric expertise“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 64, Article 2 – paragraph 2 – point 10 (new)).

142 „The responsible Ethics Committee shall be involved in the assessment of the information referred in paragraphs 1“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 207, Article 40 – paragraph 2 a (new)).

143 „The decision to authorise the conduct of a clinical trial or a substantial modification thereof can be granted only if the relevant ethical aspects of Part I and Part II have been favourably assessed by the competent body or bodies of the Member State concerned. 2. The conclusions thereof shall be included in the assessment report drawn up in accordance with Articles 6 and 7“ (Opinion of the Committee on the Internal Market and Consumer Protection, Amendment 59, Article 7 a (new)).  
„In the assessment, the view of an independent Ethics Committee shall be taken into account“ (Opinion of the Committee on Industry, Research and Energy, Amendment 32, Article 9 – paragraph 3).

144 Die Ethik-Kommission kann dabei durchaus eine – allerdings eigenständige – Behörde sein (vgl. AMG).

Ethik-Kommissionen sollte die Frist kurz sein. Die im VO-Entwurf vorgesehenen unterschiedlichen Fristenstaffelungen für klinische Prüfungen, minimalinterventiv-klinische Prüfungen sowie für neuartige Therapien sollten, wenn auch ggf. mit anderen Fristen, beibehalten werden.

### 3.3.3 Landessprache

Entsprechend den Änderungsempfehlungen des Europäischen Parlaments-Ausschusses<sup>145</sup> on the Environment, Public Health and Food Safety sollten schriftliche Aufklärung und Einholung der Zustimmung der Studienteilnehmer der zuständigen Ethik-Kommission ausnahmslos in der jeweiligen Landes- bzw. Regionalsprache vorgelegt werden, um die notwendige Sicherheit zuverlässig zu gewährleisten.

### 3.3.4 Anpassungen zur Zweiteilung des Bewertungsberichtes

Die Ergebnisse zu Teil I des Berichts sollten von der jeweils zuständigen unabhängigen Ethik-Kommission gleichzeitig mit dem Antrag beurteilt werden. Wie auch vom Europäischen Parlaments-Ausschuss<sup>146</sup> on the Environment, Public Health and Food Safety angeregt, muss ausgeschlossen werden, dass der lokale Teil II des Bewertungsberichts regelmäßig finalisiert sein muss, noch bevor der Ethik-Kommission der Entwurf zu Teil I des Berichts vorliegt.<sup>147</sup> Hier sollte das Fristenregime entsprechend umgestaltet werden.

In jedem betroffenen Mitgliedstaat sollte sich die umfassende und eigenständige ethische Begutachtung des Prüfplans und der Unterlagen für die Einholung der

Einwilligung nach Aufklärung auf nur eine unabhängige Ethik-Kommission beschränken. Die Einbeziehung weiterer Ethik-Kommissionen zur umfassenden Beurteilung innerhalb desselben Mitgliedstaates sollte explizit ausgeschlossen werden. Weitere Kommissionen eines Mitgliedslandes, nicht-federführende Ethik-Kommissionen genannt, haben unter Kenntnis des Votums der federführenden Kommission des Landes nur die Eignung der Prüfer und der Prüfstellen in dem Bereich des Mitgliedslandes zu beurteilen (also nicht eine umfassende Beurteilung durchzuführen).<sup>148</sup> Nicht-federführende Ethik-Kommissionen sollen nicht berechtigt sein, ein Votum im Sinne der Verordnung abzugeben. Nicht-federführende Kommissionen geben ihr Votum vielmehr an die federführende Kommission.<sup>149</sup>

Hingegen sollte ausdrücklich zugelassen werden, dass unter den Ethik-Kommissionen mit der federführenden Kommission sowie mit allen weiteren Kommissionen in einen ethischen Diskurs über mögliche ethische oder rechtliche Bedenken auf der Grundlage einer Güterabwägung eingetreten wird. Der Diskurs mehrerer Ethik-Kommissionen schafft ein gewolltes und notwendiges internes Korrektiv. Entsprechend einer Empfehlung des Europäischen Parlaments-Ausschuss<sup>150</sup> on

<sup>145</sup> „and presented in a language which is easily understood by him or her“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 34, Recital 24).

<sup>146</sup> „The assessments of the aspects to be addressed in Parts I and II of the assessment report shall be conducted simultaneously“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 106, Article 7 – paragraph 1 – subparagraph 1 – introductory part).

<sup>147</sup> Vgl. Art. 7 Abs. 2 VO-Entwurf.

<sup>148</sup> Die Empfehlung entspricht der heutigen Rechtslage, wenn auch nicht immer der Praxis aller Kommissionen: Das gegenwärtige Verfahren der Abstimmung mit verschiedenen Ethik-Kommissionen bei multizentrischen Arzneimittelstudien allein in Deutschland kann nach bisheriger Erfahrung sehr aufwendig sein, wenn verschiedene Ethik-Kommissionen jeweils erneut eine umfassende Beurteilung vornehmen. Der damit verbundene bürokratische und zeitliche Aufwand kann die Möglichkeiten einer Universität oder eines Krankenhauses übersteigen.

<sup>149</sup> Dies sollte auch für die Situation der nicht-federführenden Kommission später hinzutretender Studienzentren gelten. Sowohl das Votum zur Eignung von Prüfer und Prüfstellen als auch der Anstoß zu einem Diskurs sollten der federführenden Kommission zugeleitet werden.

<sup>150</sup> „She is also proposing that the Commission sets up a platform where ethics committees from across Europe can discuss how they authorise clinical trials and learn to work together and exchange best practice. If ethics committees can together find a more harmonised way of working, both sponsors and patients will be better informed of what to expect“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Explanatory statement, Ethics Committees).

the Environment, Public Health and Food Safety soll damit auch ein gegenseitiger Lernprozess in Gang gesetzt werden.

Der – ggf. staatenübergreifende – Diskurs<sup>151</sup> sollte die Nutzung elektronischer Medien explizit erlauben. Dazu wird empfohlen, die Regelungen zum Abstimmungsverfahren zwischen den Ethik-Kommissionen analog der von der Clinical Trials Facilitation Group wesentlich entwickelten ‚Voluntary Harmonisation Procedure‘ (VHP) auszugestalten.<sup>152</sup> Das Ergebnis des Diskurses wird von der federführenden Kommission dargestellt.

### 3.4 Abstimmungsverfahren zwischen den EU-Staaten (D)

#### 3.4.1 Mitspracherecht aller beteiligten Staaten

Alle betroffenen Mitgliedstaaten benötigen ein Mitspracherecht bei der abschließenden ethischen und wissenschaftlichen Bewertung. In Übereinstimmung mit dem Europäischen Parlaments-Ausschuss<sup>153</sup> on the Internal Market and Consumer Protection sollte hierzu ein Abstimmungsverfahren etabliert werden.

151 „In order to bring clarity and consistency into the ethical review of clinical trials, without imposing the burden of full harmonisation, the Commission should set up a platform to encourage cooperation and the sharing of best practices between ethics committees. Participation in this platform should be voluntary“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 27, Recital 14 b (new)).

152 Hierbei wird in gemeinsamen Diskussionen der Vertreter der betroffenen Mitgliedsländer (z. B. via Telefon- und/oder Videokonferenzen) eine von allen gemeinsam akzeptierte Position erarbeitet. Der berichterstattende Mitgliedstaat wirkt hierbei als Koordinator des Entscheidungsprozesses. Das sogenannte VHP wurde ganz wesentlich vom Paul-Ehrlich-Institut (Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel) entwickelt und modellhaft an mehr als 80 Anträgen erfolgreich erprobt.

153 „The role of the reporting Member State and of the Member States concerned should be clarified in order to avoid duplication of assessment. Therefore, the authorisation procedure should also include a joint assessment phase during which the Member States concerned have the possibility to submit comments on the initial assessment report communicated to them by the reporting Member State. This joint assessment should be carried out before the reporting date and allow for sufficient time for the Reporting Member State to incorporate comments from Member States concerned“ (Opinion of the Committee on the Internal Market and Consumer Protection, Amendment 7, Recital 11 a (new)).

#### 3.4.2 Anpassungen im Abstimmungsverfahren

Das Abstimmungsverfahren sollte die Nutzung elektronischer Medien sowie unter Nutzung dieser Medien auch Rückfragen explizit erlauben. Dazu wird empfohlen, die Regelungen zum Abstimmungsverfahren zwischen den EU-Staaten bei der Bewertung – unter Einbeziehung der unabhängigen Ethik-Kommissionen – ebenfalls analog der von der Clinical Trials Facilitation Group wesentlich entwickelten ‚Voluntary Harmonisation Procedure‘ (VHP) auszugestalten.

- (1) Die beim berichterstattenden Mitgliedstaat eingehenden Anmerkungen sind in den Bericht aufzunehmen. Ausschließlich der berichtende Staat ist zu Nachfragen beim Antragsteller berechtigt.<sup>154</sup>
- (2) Abweichungen in der Entscheidung müssen vom berichterstattenden Mitgliedstaat begründet werden.
- (3) Kommt die federführende unabhängige Ethik-Kommission eines Mitgliedstaates zur begründeten<sup>155</sup> Bewertung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht vertretbar ist, so sollte – wie auch von der Europäischen Parlaments-Kommission<sup>156</sup> on the Internal Market and Consumer Protection empfoh-

154 „The reporting Member State, and only the reporting Member State, may, between the admissibility date and the assessment date, request additional explanations from the sponsor, taking into account considerations that it has, as well as considerations communicated by the other Member States concerned, as referred to in paragraph 5“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 102, Article 6 – paragraph 6 – subparagraph 1).

155 „And shall document them in the assessment report. If the assessment report of the reporting Member State deviates from the considerations of the Member States concerned, the reasons for such deviation shall be stated in the assessment report“ (Opinion of the Committee on Industry, Research and Energy, Amendment 26, Article 6 – paragraph 5).

156 „Where the Member State concerned disagrees with the conclusion of the reporting Member State on the basis of points (a) and (b) of the second subparagraph of paragraph 2, the clinical trial shall not take place in the Member State concerned“ (Opinion of the Committee on the Internal Market and Consumer Protection, Amendment 61, Article 8 – paragraph 2 a (new)).

len – der betroffene Mitgliedstaat die Möglichkeit haben, den auf sein Territorium entfallenden Teil der klinischen Arzneimittelstudie nicht zuzulassen. Zuvor sollte er sich um eine gemeinsame Lösung – ggf. unter Anhörung externer Stellen wie der EMA (European Medicines Agency) – bemüht haben.<sup>157</sup>

- (4) Wie durch den VO-Entwurf<sup>158</sup> bereits geregelt, sollte dies auch gelten, wenn die klinische Prüfung die Versorgungsstandards eines betroffenen Mitgliedstaates unterschreitet.
- (5) Sollte die Ethik-Kommission des berichterstattenden Mitgliedstaates bei der Nutzen-Risiko-Analyse zu einer ablehnenden Bewertung kommen, darf die klinische Studie insgesamt nicht zugelassen werden.

### 3.5 Sonstiges (E)

#### 3.5.1 Sicherstellung der Finanzierung

Der Wegfall der Finanzierungsnotwendigkeit durch den Sponsor ist zu begrüßen, weil dadurch die Möglichkeiten nicht-kommerzieller klinischer Studien gefördert werden. Allerdings muss der Sponsor verpflichtet werden, die Finanzierung der

<sup>157</sup> „In the event of disagreement on other grounds, the Member States concerned shall attempt to agree on a conclusion. If no conclusion is found, the Commission shall take a decision on the conclusion after having heard the Member States concerned, and, if appropriate, having taken advice from the European Medicines Agency. Justification The decision of the reporting member state is binding for the others. It could happen that a reporting member state supports a clinical trial while the authorities and ethic committees of the majority of the concerned member states not. Even if the authorities and ethic committees work together to find agreement, there must a solution to resolve conflicts. The Commission is accountable to scrutiny by the EP and Council, so is better authorised to take such a decision than the reporting member state. As it is foreseen only in extraordinary circumstances, the additional time needed is acceptable“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 119, Article 8 – paragraph 2 – subparagraph 3 a (new)).

„In order to help the reporting Member State and the Member States concerned to provide a well informed assessment of the application, the reporting Member State should consult the Scientific Advice Working Party of the EMA (Europ. Medicines Agency) which is better placed to provide the necessary Expertise“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 114, Article 7 a (new)).

<sup>158</sup> Art. 8 Abs. 2 lit. a VO-Entwurf.

Studie einschließlich der Nachsorge der Teilnehmer vollständig darzustellen.<sup>159</sup>

#### 3.5.2 Klärung der Problematik länderübergreifender Studien

Um das Ausweichen auf ein berichterstattenden Mitgliedstaat mit niedrigeren Standards einzuschränken, sollte das Mitgliedsland mit den meisten einzuschließenden Teilnehmern das berichterstattende Mitgliedsland sein.<sup>160</sup>

#### 3.5.3 Verwendung sachlich zutreffender Formulierungen

Wo sachlich zutreffend, sollte der Begriff Nutzen durch Nutzenchancen oder -möglichkeiten ersetzt werden.

#### 3.5.4 Unterscheidung zwischen gesunden Studienteilnehmern und Patienten

Wo sachlich zutreffend, sollte zwischen gesunden Studienteilnehmern und Patienten unterschieden werden, da diese Unterscheidung für die ethische Bewertung von grundlegender Bedeutung ist.

#### 3.5.5 Notwendigkeit des EU-Sitzes des Sponsors

Zur unverzüglichen Umsetzung dringender behördlich angeordneter Sicherheitsmaßnahmen besteht die Notwendigkeit eines EU-Sitzes des Sponsors.

#### 3.5.6 Keine Einschränkung der Rechtsweggarantie

Eine erhebliche Einschränkung der Rechtsweggarantie und deren Wahrnehmung ist keinesfalls hinnehmbar.

<sup>159</sup> „Information on the financing of the clinical trial shall be submitted“ (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety, Amendment 286, Annex I – part 16 – point 61 a (new)).

<sup>160</sup> Dabei ist zu bedenken, dass zu Beginn einer Studie noch Planungsunsicherheiten bestehen können. Zum Teil steht die Gesamtzahl der Teilnehmer zu Beginn einer Studie noch nicht fest, zum Teil wird zunächst eine monozentrische Studie geplant, die später auf eine multizentrische Studie ausgeweitet wird.

### 3.5.7 Berücksichtigung von Problemfeldern im EU-Bericht

#### *Festhalten am Einwilligungserfordernis*

Der Änderungsantrag 167 für einen neuen Art. 29 Abs. 3a, der für bestimmte Konstellationen das Einwilligungserfordernis aufgeben und durch ein bloßes Widerspruchsrecht des Patienten ersetzen will, sollte nicht umgesetzt werden.

#### *Berücksichtigung nationaler Rechtsvorschriften*

Die Definition der Nichtzustimmungsfähigkeit und die sich daraus ergebende gesetzliche Vetreterschaft<sup>161</sup> sollte in Anlehnung an den Erwägungsgrund 22 des VO-Entwurfs den Mitgliedstaaten überlassen werden.

#### *Bestimmung eines Leiters der klinischen*

##### *Prüfung pro Mitgliedstaat*

Es muss pro betroffenen Mitgliedstaat ein Leiter der klinischen Prüfung (coordinating investigator) im Antrag auf Genehmigung benannt werden, sodass ggf. unverzüglich durchzuführende Risikoabwehrmaßnahmen kommuniziert und medizinisch kompetent umgesetzt werden können.

---

<sup>161</sup> „Therefore, this Regulation should be without prejudice to national provisions which may require that the consent of more than one legal representative of a minor is required“ (Opinion of the Committee on the Internal Market and Consumer Protection, Amendment 16, Recital 22).

## VI. Methodik

### 1 Mitwirkende in der Arbeitsgruppe

#### Leitung der Arbeitsgruppe

Prof. Dr. Hans-Peter Zenner ML	Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Eberhard Karls Universität Tübingen
--------------------------------	--

#### Mitwirkende in der Arbeitsgruppe

Prof. Dr. Hubert Blum ML	Universitätsklinikum Freiburg
Prof. Dr. Georg Ertl ML	Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Würzburg
Prof. Dr. Philipp U. Heitz ML	Department Pathologie, Universität Zürich
Prof. Dr. Otfried Höffe ML	Philosophisches Institut, Eberhard Karls Universität Tübingen
Prof. Dr. Peter Schaber	Ethik-Zentrum, Arbeits- und Forschungsstelle für Ethik, Universität Zürich
Prof. Dr. Günter Stock	Präsident der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften
Prof. Dr. Günther Wess	Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt München
Prof. Dr. Rüdiger Wolfrum ML	Max-Planck-Institut für ausländisches öffentliches Recht und Völkerrecht, Heidelberg

#### Wissenschaftliche Referenten

Dr. Stefanie Westermann	Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Dr. Anke Rüttger	Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
Norman Heenemann	Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina

### 2 Gutachter

Die vorliegende Ad-hoc-Stellungnahme wurde von sieben unabhängigen Wissenschaftlern begutachtet. Folgende Personen haben den Text begutachtet:

Prof. Dr. Elmar Doppelfeld	Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V., Köln
Prof. Dr. Sebastian Graf von Kielmansegg	Heussen-Stiftungslehrstuhl für Öffentliches Recht, Europarecht, Recht der erneuerbaren Energien und Medizinrecht der EBS Universität für Wirtschaft und Recht, Wiesbaden.
Prof. Dr. Jörg Hasford	Lehrstuhl für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie – Schwerpunkt Biometrie, Ludwig-Maximilians-Universität München
Prof. Dr. Reinhard Merkel ML	Fakultät für Rechtswissenschaft, Universität Hamburg
Prof. Dr. Jochen Taupitz ML	Lehrstuhl für Bürgerliches Recht, Zivilprozessrecht, internationales Privatrecht und Rechtsvergleichung, Universität Mannheim
Prof. Dr. Ignaz Wessler	Landesärztekammer Rheinland-Pfalz
Prof. Dr. Dr. Urban Wiesing ML	Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Eberhard Karls Universität Tübingen

Die Akademien danken den Gutachtern sehr herzlich für ihre Verbesserungsvorschläge, die von der Arbeitsgruppe diskutiert und soweit wie möglich aufgenommen wurden.

### 3 Vorgehensweise

Die vorliegende Stellungnahme wurde im Umlaufverfahren erarbeitet. Nach Fertigstellung durch die Arbeitsgruppe wurde der Textentwurf den Gutachtern vorgelegt. Deren Anmerkungen sowie die zwischenzeitlich vorliegenden Änderungsempfehlungen von Ausschüssen des EU-Parlamentes fanden in der Schlussfassung Berücksichtigung.

Die Stellungnahme wurde am 19. Dezember 2013 durch den Ständigen Ausschuss verabschiedet.

## VII. Abkürzungsverzeichnis

Die Abkürzungen sind nachfolgend in alphabetischer Reihung aufgelistet.

Abs.	Absatz
AMG	Arzneimittelgesetz
Art.	Artikel
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
EK	Ethik-Kommission
EMA	European Medicines Agency
e.V.	eingetragener Verein
EP	Europäisches Parlament
EU	Europäische Union
ex ante	Beurteilung aus früherer Sicht
ff. EK	federführende Ethik-Kommission
GCP	Good Clinical Practice
ggf.	gegebenenfalls
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
KMU	Kleine und mittlere Unternehmen
ML	Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina
MS	Mitgliedstaat
PEI	Paul-Ehrlich-Institut (Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel)
RL	Richtlinie
u. U.	unter Umständen
VHP	Voluntary Harmonisation procedure
VO-Entwurf	Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

## VIII. Danksagung

Die Akademien danken allen Mitwirkenden der Arbeitsgruppe, den Gutachtern und Experten für ihre Beiträge.

Ebenso sei folgenden Personen gedankt, die die Stellungnahme mit ihren Kommentaren und Hinweisen unterstützt haben: Prof. Dr. Martin Dreyling (Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München), Prof. Dr. Michael Hallek ML (Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinik Köln), Prof. Dr. Rupert Handgretinger (Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen), Prof. Dr. Andreas Neubauer (Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie, Zentrum Innere Medizin, Universität Marburg) und PD Dr. Joachim Riethmüller (Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Center for Pediatric Clinical Studies (CPCS)).



Deutsche Akademie der Naturforscher  
Leopoldina e.V.  
Nationale Akademie der Wissenschaften

acatech – Deutsche Akademie  
der Technikwissenschaften e.V.

Union der deutschen Akademien  
der Wissenschaften e.V.

Jägerberg 1  
06108 Halle (Saale)  
Tel.: (0345) 472 39-600  
Fax: (0345) 472 39-919  
E-Mail: [leopoldina@leopoldina.org](mailto:leopoldina@leopoldina.org)

Residenz München, Hofgartenstraße 2  
80539 München  
Tel.: (089) 5 20 30 9-0  
Fax: (089) 5 20 30 9-9  
E-Mail: [info@acatech.de](mailto:info@acatech.de)

Geschwister-Scholl-Straße 2  
55131 Mainz  
Tel.: (06131) 218528-10  
Fax: (06131) 218528-11  
E-Mail: [info@akademienunion.de](mailto:info@akademienunion.de)

Berliner Büro:  
Reinhardtstraße 14  
10117 Berlin

Hauptstadtbüro:  
Unter den Linden 14  
10117 Berlin

Berliner Büro:  
Jägerstraße 22/23  
10117 Berlin

Die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften und die Union der deutschen Akademien der Wissenschaften unterstützen Politik und Gesellschaft unabhängig und wissenschaftsbasiert bei der Beantwortung von Zukunftsfragen zu aktuellen Themen. Die Akademiemitglieder und weitere Experten sind hervorragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus dem In- und Ausland. In interdisziplinären Arbeitsgruppen erarbeiten sie Stellungnahmen, die nach externer Begutachtung vom Ständigen Ausschuss der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina verabschiedet und anschließend in der Schriftenreihe zur wissenschaftsbasierten Politikberatung veröffentlicht werden.